

DIE MECHANISCHE SPONTANAKTIVITÄT
DER ISOLIERTEN VENA PORTAE
NORMOTENSIVER UND SPONTAN
HYPERTENSIVER RATTEN:

EFFEKTE VON INKUBATIONSBEDINGUNGEN
UND EINIGEN MIT DEN CALCIUMIONEN
INTERFERIERENDEN BZW. ANDERWEITIG
VASODILATORISCH WIRKSAMEN PHARMAKA

Johannes Reisinger

Diss. München
1984



Aus dem Physiologischen Institut der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. G. ten Bruggencate
Prof. Dr. E. Gerlach
Prof. Dr. K. Thureau

vorgelegt über das

Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und
Ernährungsphysiologie der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. H. Zucker
Angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr. M. Merckenschlager

DIE MECHANISCHE SPONTANAKTIVITÄT DER ISOLIERTEN VENA PORTAE
NORMOTENSIVER UND SPONTAN HYPERTENSIVER RATTEN:
EFFEKTE VON INKUBATIONSBEDINGUNGEN UND EINIGEN MIT DEN CAL-
CIUMIONEN INTERFERIERENDEN BZW. ANDERWEITIG VASODILATORISCH
WIRKSAMEN PHARMAKA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Johannes Reisinger
aus
Straubing

München 1983

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. W. Leidl

Referent: Prof. Dr. M. Merkenschlager

Korreferent: Prof. Dr. W. Rössner

Tag der Promotion: 24. Februar 1984

	Seite
1. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	1
2. LITERATUR	4
2.1. MORPHOLOGIE, ULTRASTRUKTUR UND FUNKTIONEN DER BESTANDTEILE DER GLATTEN GEFÄSSMUSKULATUR	4
2.2. MORPHOLOGISCHE UND ULTRASTRUKTURELLE VERÄNDE- RUNGEN AN DER GLATTEN GEFÄSSMUSKULATUR UNTER HYPERTONIE	8
2.3. BIOCHEMIE, ENZYMATISCHE AKTIVITÄTEN UND DEREN VERÄNDERUNGEN AN DER GLATTEN GEFÄSSMUSKULATUR UNTER HYPERTONIE	12
2.4. PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN AM GEFÄSSMUS- KEL NORMO- UND SPONTAN HYPERTENSIVER RATTEN	16
2.5. PHYSIOLOGISCHE VERHÄLTNISSE DES GEFÄSSMUSKELS	24
2.5.1. Membranpotential	24
2.5.2. Aktionspotential	25
2.5.3. Kontraktionsmechanismus	26
2.5.4. Relaxationsmechanismus	28
2.5.5. Differenzierte Bedeutung der Ionen	29
2.6. PHYSIOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN AN DER GLATTEN GEFÄSSMUSKULATUR UNTER HYPERTONIE	32
2.6.1. Ionale Verhältnisse und Erregungs-Kontrak- tions-Kopplungsmechanismus	32
2.6.2. Relaxationsmechanismus	35
2.7. ISOMETRISCHE MECHANISCHE SPONTANAKTIVITÄT DER V.PORTAE NORMO- UND SPONTAN HYPERTENSIVER RATTEN	36
2.8. BEEINFLUSSUNG DER SPONTANAKTIVITÄT DURCH PHY- SIKALISCHE FAKTOREN	37
2.8.1. Passive Vordehnung	37
2.8.2. Osmolarität der Inkubationslösung	38

2.9.	BEDEUTUNG DER CALCIUMANTAGONISTEN UND IHR EFFEKT AUF DAS GEFÄSSSYSTEM	40
2.10.	WIRKUNGSWEISE DER VASODILATORISCHEN SUBSTANZ NAFTIDROFURYL UND DES DIURETIKUMS FUROSEMIC AN DER GLATTEN GEFÄSSMUSKULATUR	43
3.	MATERIAL UND METHODIK	47
3.1.	PRÄPARATE	47
3.2.	MESSANORDNUNG ZUR ISOMETRISCHEN KRAFTAUFNAHME	47
3.3.	LÖSUNGEN	49
3.4.	SUBSTANZEN	53
3.5.	DARSTELLUNG UND AUSWERTUNG DER VERSUCHSER- GEBNISSE	56
4.	ERGEBNISSE	58
4.1.	ABHÄNGIGKEIT DER ISOMETRISCHEN MECHANISCHEN SPONTANAKTIVITÄT DER ISOLIERTEN VENA PORTAE NORMO- UND SPONTAN HYPERTENSIVER RATTEN VON VERSCHIEDENEN INKUBATIONSBEDINGUNGEN	58
4.1.1.	Mechanische Spontanaktivität der V.portae der Ratte in normaler KREBS-Lösung	58
4.1.2.	Einfluß der passiven Vordehnung (Vorspannung) auf die mechanische Spontanaktivität der V. portae der Ratte	61
4.1.3.	Einfluß der Osmolarität auf die mechanische Spontanaktivität der V.portae der Ratte	67
4.2.	EFFEKT VON ÄTHANOL AUF DIE MECHANISCHE SPON- TANAKTIVITÄT DER V.PORTAE DER RATTE	70
4.3.	ABHÄNGIGKEIT DER SPONTANAKTIVITÄT DER V.POR- TAE VON DER EXTRAZELLULÄREN CALCIUM-, NATRIUM-, KALIUM-, MAGNESIUM-, CARBONAT- UND PHOSPHAT- IONENKONZENTRATION	72

4.3.1.	Effekt unterschiedlicher Calciumionenkonzentrationen	72
4.3.2.	Effekt unterschiedlicher Calcium- und Natriumionenkonzentrationen, bei konstantem Ca/Na-Quotienten	76
4.3.3.	Effekt Natrium-freier KREBS-Lösung (Ca-2,5-Lösung)	78
4.3.4.	Effekt reduzierter Natriumionenkonzentrationen und isoosmolaren Ersatzes des Natriums durch Saccharose	80
4.3.5.	Effekt reduzierter Natriumionenkonzentrationen und isoosmolaren Ersatzes des Natriums durch Saccharose unter Beibehaltung der normalen NaHCO_3^- und $\text{NaH}_2\text{PO}_4^-$ -Konzentrationen	81
4.3.6.	Effekt reduzierter Natriumionenkonzentrationen und isoosmolaren Ersatzes des Natriums durch Cholinchlorid	83
4.3.7.	Effekt von Änderungen der NaHCO_3^- -Konzentration	86
4.3.8.	Effekt $\text{NaH}_2\text{PO}_4^-$ -freier KREBS-Lösung	87
4.3.9.	Effekt unterschiedlicher Kaliumionenkonzentrationen	88
4.3.10.	Effekt unterschiedlicher Magnesiumionenkonzentrationen	92
4.4.	EFFEKT EINER α -REZEPTORSTIMULATION UND -BLOCKADE DURCH NORADRENALIN BZW. PHENTOLAMIN (REGITIN ^R) AUF DIE MECHANISCHE SPONTANAKTIVITÄT DER V.PORTAE	94
4.5.	EFFEKT VON CALCIUMANTAGONISTEN AUF DIE MECHANISCHE SPONTANAKTIVITÄT DER V.PORTAE	96
4.5.1.	Verapamil (Isoptin ^R)	96
4.5.2.	Nifedipin (Adalat ^R)	100
4.5.3.	Diltiazem (Dilzem ^R)	105
4.6.	EFFEKT BEKANNTER VASODILATORISCHER SUBSTANZEN AUF DIE MECHANISCHE SPONTANAKTIVITÄT DER V.PORTAE	109
4.6.1.	Naftidrofuryl (Dusodril ^R)	109

4.6.2.	Furosemid (Lasix ^R)	113
5.	DISKUSSION	117
6.	SCHLUSSFOLGERUNGEN	139
7.	ZUSAMMENFASSUNG	141
	SUMMARY	145
8.	LITERATURVERZEICHNIS	149

1. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

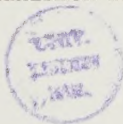
Die genetisch bedingte essentielle Hypertonie hat in der Medizin eine große Bedeutung. Während der Hypertonie sind sowohl arterielle als auch venöse Gefäße adrenergen und strukturellen Veränderungen unterworfen. Die Funktion der venösen Gefäße liegt dabei weniger in der Beteiligung am gesamten peripheren Widerstand als in einer deutlichen Reduzierung der gesamten venösen Kapazität. Hieraus folgt ein linksatrialer Druckanstieg am Herzen, welcher bei zunehmendem peripheren Widerstand und verminderter Anpassung des Herzens an den hohen Druck ein normales Herzminutenvolumen ermöglicht. Die Ursachen der defekten Blutdruckregulierung bei der multifaktoriellen, genetisch bedingten Hypertonieform sind noch weitgehend unbekannt.

Im Jahre 1963 züchteten OKAMOTO und AOKI erstmals einen spontan hypertensiven Rattenstamm. Bis 1978 gelang es IVANOVAS, diese Zuchtlinie genetisch zu verfeinern. Der Krankheitsverlauf dieser spontan hypertensiven Ratten (SHR) ist dem der essentiellen Hypertonie des Menschen sehr ähnlich. Trotz mancher Einsprüche stellt die SHR gegenwärtig das Modell der Wahl dar.

Die SHR wird mit dem normotensiven Wistar Kyoto-Rattenstamm (WKY), aus dem sie hervorging, verglichen.

Tests an spontan hypertensiven Ratten haben folgende Parallelen mit Hochdruckpatienten in der Entwicklung des Krankheitsbildes ergeben:

- Bereits sehr früh beginnender Blutdruckanstieg.
- Zunehmender systemischer peripherer Widerstand mit normalem Herzminutenvolumen, unter Einbeziehung aktiver und struktureller Prozesse.
- Mitwirkung neuronaler Faktoren vor allem im Frühstadium, wohingegen später strukturelle, renale, endokrine, humorale und metabolische Mechanismen mehr Bedeutung zu erlangen scheinen.



- Krankheitsverhärtung durch hohe Salzdiät, Streß und andere Umweltfaktoren.
- Entwicklung der Hypertonie ohne kausale Organläsionen.
- Polygenetische Vererbung.
- Linksventrikuläre Anpassung des Herzens, in letzthin dennoch unzureichender Ausprägung.

Einer genaueren Klärung bedürfen beispielsweise noch die Interaktionen von Blutdruck, Nervensystem, renaler Funktion und renalen Faktoren, welche primär oder sekundär den Druckanstieg bewirken und/oder aufrechterhalten. Ebenso steht es mit der erhöhten renalen Sympathicusaktivität.

Trotz oder gerade wegen der hohen renalen Vasokonstriktion bei Hypertonikern sind der Elektrolyt- und Wasserhaushalt, extrazelluläres Flüssigkeitsvolumen und Plasmanatriumkonzentration weitgehend normal, wenn auch das Phänomen der verstärkten Natriurese noch der Erforschung bedarf.

Ungewiß ist ferner die detaillierte Bedeutung des Renin-Angiotensinsystems. Obwohl Aldosteron für die renale und 18-Hydroxy-11-desoxy-corticosteron für die DOCA-Hypertonieform wesentlich sind, scheinen sie wenig Einfluß auf den genetisch bedingten Bluthochdruck (SHR) zu besitzen.

Unklarheit herrscht ebenso noch über die etwaige Rolle der Prostaglandine, Kallikreinkinine und Vasopressin (67, 187, 202).

Mit Versuchen an der *V. portae* normo- und spontan hypertensiver Ratten soll zu den Untersuchungen an venösen Kapazitätsgefäßen beigetragen werden.

Zunächst folgt eine ausführliche Besprechung der in der Literatur auffindbaren Daten zur Histologie, Biochemie, Pharmakologie und zum Kontraktions-, Relaxations- und Reaktivitätsverhalten venöser und arterieller Gefäße, da beide in einer Betrachtung der Bluthochdruckerkrankung nicht getrennt abgehandelt werden können.

Das Hauptziel dieser Arbeit liegt in der Untersuchung der Wirkung von Ionenkonzentrationsveränderungen im Extrazellulärraum und des Effektes einiger Calciumantagonisten und Vasodilatorien auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der V. portae normo- und spontan hypertensiver Ratten.

Im einzelnen geht es hierbei um folgende Fragestellungen:

1. Wie verhält sich die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten V. portae dieser Ratten in normaler KREBS-Lösung und unter verschiedenen Inkubationsbedingungen?
2. In welchem Maße ist die Spontanaktivität von der extrazellulären Ionenkonzentration abhängig?
- 3a. Wie unterscheiden sich die Calciumantagonisten Verapamil, Nifedipin und Diltiazem, das Schleifendiuretikum Furosemid und das Vasodilatans Naftidrofuryl in ihrer Wirkung auf die mechanische Spontanaktivität der V. portae?
- b. Inwieweit ist der Effekt dieser Pharmaka durch die Veränderung der extrazellulären Calciumkonzentration beeinflussbar?
4. Welche Wirkung besitzen Stimulation und Blockade der α -Rezeptoren der Gefäßwand auf die mechanische Spontanaktivität der V. portae?

2. LITERATUR

2.1. MORPHOLOGIE, ULTRASTRUKTUR UND FUNKTIONEN DER BESTANDTEILE DER GLATTEN GEFÄSSMUSKULATUR

Gefäßmuskelzellen sind fusiform und stets von ein und demselben Zelltyp, mit glatter Oberfläche und unregelmäßigem Profil. Das Oberflächen-Volumenverhältnis beträgt z.B. bei der Rattenaorta 2,7 und ist damit größer als das der meisten Visceralzellen (64). Eine deutliche Formung der glatten Muskulatur durch klare Zellbündel ist nicht vorhanden. Ebenso gibt es kein morphologisches Korrelat für die elektrophysiologische Funktionseinheit (63). In den Mesenterialgefäßen der Ratte werden ein bis zwei Lagen von Muskelzellen in den Venen gegenüber vier bis acht Lagen in den Arterien angetroffen (117, 118).

Nach den bis heute vorliegenden Erkenntnissen stellt sich der allgemeine Gefäßmuskelzellaufbau wie folgt dar:

Filamente

Man unterscheidet Myosin-, Aktin- und 'intermediate'-Filamente. "Dicke" oder Myosinfilamente sind 2,2 μm lang, haben einen Durchmesser von 13,5 - 17,5 nm und laufen spitz zu. Sie liegen parallel zur Zellachse und besitzen keine Kontinuität zu 'intermediate'-Filamenten und dense bodies. Die Querbrücken sind helikal aufgereiht (13, 172).

"Dünne" oder Aktinfilamente mit ebenfalls zellachsenparalleler Lage sind rosettenförmig um die dicken Filamente angeordnet. Ihr Durchmesser beträgt 5 - 8 nm, die Länge einige μm (134). Sie teilen sich auf und verzweigen sich (64). Im Gegensatz zu den Myosinfilamenten treten die Aktinfilamente in die dense bodies, welche im Cytoplasma und an der Membran liegen, ein (13, 178).

Das Verhältnis von Myosin zu Aktin ist 1 : 15 (174). Das an die Aktinfilamente angelagerte Tropomyosin differiert in seiner Proteinzusammensetzung von der des Skelettmuskels (34).

Sein Gehalt beträgt etwa ein Viertel der Aktinmenge.

'Intermediate'-Filamente sind morphologisch den Filamenten anderer Zellen, z.B. Neuro-, Gliafilamenten, ähnlich (64). Ihr Durchmesser beträgt 10 - 11 nm, die Proteinzusammensetzung ist noch unbekannt (13, 46). Sie formen eine Art Zellskelett (38), umgeben oft die dense bodies, scheinen aber nicht in diese einzudringen (64). Befestigt sind die 'intermediate'-Filamente an beiden Seiten der Zellmembran.

Gegenwärtig reichen die Erkenntnisse über intrazelluläre Filamente der glatten Gefäßmuskulatur nicht aus, um den Gleitfilamentmechanismus während des Kontraktionsablaufs exakt darstellen zu können.

Dense Bodies (electron-opaque-dense-structures)

Bei den dense bodies könnte es sich nach GABELLA um ein den dense bands ähnliches Material, welches an die Zellmembran herantritt, handeln (64). Ob es schließlich einen einheitlichen Typ einer Zellkomponente darstellt, ist nicht bekannt. Die dense bodies variieren in ihrer Länge in einer Größenordnung von μm (44) und haben einen Durchmesser von 30 - 300 nm (145). Ihre Funktion entspricht eventuell der der Z-Linien des Skelettmuskels.

Elastische Komponente

Die Berücksichtigung der elastischen Komponente ist wesentlich, um von der tatsächlich gemessenen Länge eines Muskelpräparates auf die Länge der kontraktilen Einheiten schließen zu können (91, 93, 95, 133). Der Extrazellulärraum der glatten Muskulatur besteht in erster Linie aus Kollagenfibrillen, die, besonders in der Media, mit einer Länge von 30 - 35 nm, verglichen mit der Adventitia der Blutgefäße, relativ klein ausfallen. Die Kollagenfibrillen zeigen Querstreifung mit einer Wiederholung nach 64 nm, sind parallel zur oder helikal um die Zelle angeordnet und treten dicht an die Basalmembran heran. Ein direkter Kontakt zur Zellmembran liegt anscheinend nicht vor. Elektronenmikroskopisch erkennbar

stellen Mikrofibrillen und nicht näher definierte Verdichtungen eine Verbindung zwischen Zellmembran und Kollagenetzwerk dar (64). Verglichen mit der Skelettmuskulatur sind die Kollagenwerte der glatten Gefäßmuskulatur mehr als dreimal so hoch. Hierbei ist die nichtfibrilläre kollagene Basallamina außer acht gelassen (39, 63). MULVANY (132) weist nach, daß mehr als die Hälfte der elastischen Komponenten intrazellulär liegt. Dies reicht allerdings noch nicht aus, um die wahren mechanischen Eigenschaften der Querbrücken zu bestimmen, da eine genaue Analyse von intra- und extrazellulären elastischen Komponenten, die nicht Bestandteil der Querbrücken sind, aussteht.

Zellmembran

Die Zellmembran stellt sich durch eine dreiblättrige Proteinlipiddoppelschicht von etwa 8 nm Dicke dar, welche in die zwischenzellulären Verbindungen miteinbezogen ist.

Sie wird umhüllt von einer Basallamina von ca. 20 nm Stärke, die auf die Basallamina der Nachbarzellen überspringt (64). Invaginationen (caveolae, inpocketings, surface vesicles) sind mehr oder weniger parallel zur Zellachse in Reihe angeordnet (148) und haben Verbindung mit dem Sarkoplasmatischen Retikulum (45, 61). Da über ein Drittel der Zellmembran solche caveolae ausgebildet, wird die Zelloberfläche um 70% vergrößert (62).

Zellkontakte

Die Zellkontakte überbrücken Interzellularspalten, welche eine Größe von doppelter Zellmembrandicke erreichen. Die büschelartigen, charakteristischen Verteilungen von intramembranären Partikeln sind womöglich intrazelluläre Ionenkanäle, die im Bereich der Zellkontakte den Interzellularspalt überbrücken (35).

Als weitere interzelluläre, der Kraftübertragung dienende Zellverbindungen fungieren Invaginationen und Rinnen der einen Zelle, die zu fingerartigen Ausstülpungen und Faltungen der Nachbarzellen passen (63).

Zellmembran, Basallamina, benachbarte Kollagenfibrillen und Mikrofibrillen bilden das Sarkolemm. Seine physikalischen Eigenschaften, welche zum besseren Verständnis des mechanischen Kontraktionsablaufs der glatten Gefäßmuskulatur führen würden, sind noch nicht bekannt. Ein mechanisches Bindeglied zwischen Zellmembran und Kollagenfibrillen ist wahrscheinlich, aber nicht bewiesen (64).

Sarkoplasmatisches Retikulum

Das Sarkoplasmatische Retikulum (SR) stellt ein vielgestaltiges Tubulussystem dar. Man unterscheidet ein vermehrt an den Kernpolen auftretendes, Ribosomen-besetztes rauhes bzw. granuläres SR und ein Ribosomen-freies glattes SR, welches hauptsächlich an der Zellmembran liegt.

Der Spaltraum zwischen SR und Zellmembran beträgt ca. 10 nm und wird durch elektronendichtes Material überbrückt (45). Möglicherweise findet an den Kontaktstellen die elektromechanische Kopplung statt (45).

Weiterhin wird dem Sarkoplasmatischen Retikulum eine bedeutende Rolle als Calcium-Speicher und -Releaser zugeschrieben. Wahrscheinlich ist besonders das granuläre SR auch in Syntheseprozesse miteinbezogen, wie z.B. für neue Membranen, Filamente, Glykogen und nicht zuletzt für Kollagen (64).

Mitochondrien

Mitochondrien sind in großer Anzahl an den Kernpolen angeordnet. Verdichtet sind sie vor allem an der Zellmembran, den Vesikeln und dem SR zu finden. Es ist keine elektronendichte Verbindung, wie sie zwischen SR und Zellmembran besteht, nachzuweisen (124, 173).

Sie variieren sehr in der Länge, mit einem Maximum von 7 μm (66). Ihre Fähigkeit, Calciumionen zu speichern, läßt sie, wie die Zellmembran und das SR, teilhaben an der Regulation der Ca^{++} -Konzentration der Zelle (179). Dennoch spielen sie im Gefäßmuskel als Calciumionenquelle für den Kontraktionsprozeß nur eine untergeordnete Rolle (180).

Golgi Apparat

Der Golgi Apparat besteht aus lamellären Membranen und Vakuolen und ist meist um den Kern gelegen. Er synthetisiert z.B. Glykosaminoglykane und ist somit für Natrium-, Calcium-adsorptionsprozesse von Bedeutung (48, 175).

Welche Funktion er bei der Glykoproteinsynthese der Zellmembran (z.B. Rezeptoren) innehat, ist unbekannt (103).

Andere Organellen

Das Vorhandensein von Mikrotubuli, deren spezifische Funktionen noch nicht bekannt sind, kann GABELLA (64) nachweisen. Residualkörperchen, Multivesikulär-Körper sowie Lysosomen besitzen die Fähigkeit zur Phagozytose (106, 200). Letztere sollen nach FOWLER und WOLINSKY (59) an der Pathogenese der Arteriosklerose nicht unbeteiligt sein. Auf diese wird im Zusammenhang mit den Calcium-Antagonisten noch näher eingegangen.

Ein tubuläres System(T-System), wie bei der quergestreiften Muskulatur, welches das Aktionspotential vom Sarkolemm ins Innere der Muskelfaser leitet, ist in der glatten Muskulatur nicht vorhanden (114).

2.2. MORPHOLOGISCHE UND ULTRASTRUKTURELLE VERÄNDERUNGEN AN DER GLATTEN GEFÄSSMUSKULATUR UNTER HYPERTONIE

a) Arteriellles Gefäßsystem

AALKJAER und MULVANY (1, 2, 129) unterstützen in ihren Untersuchungen die These von FOLKOW et al. (58), wonach strukturelle Veränderungen am Gefäßsystem der spontan hypertensiven Ratten vorwiegend auf die präkapillären Gefäße beschränkt sind: Der Lumendurchmesser von Arterien ist kleiner, die Mediadicke und die aktive Kontraktionsantwort auf zunehmende Wandspannung sind bei Arterien der Hochdruckratten im Ver-

gleich zu denen der normotensiven Kontrolltiere größer. NORDBERG und JOHANNSSON (140) halten diese Anomalitäten für druckunabhängig, da sie sie bereits bei Jungtieren feststellen können. Auf mechanischen Streß antwortet die glatte Muskulatur mit einer vermehrten Synthese zellulären Materials, wie granuläres SR, Golgi Apparat (101, 107, 158, 186, 204). OOSHIMA und Mitarbeiter (141) weisen in der Arterienwand hypertensiver Ratten eine stark ansteigende Kollagenbildung und-einlagerung nach.

Die normalerweise spindelförmige Muskelzelle verändert sich im Verlauf der Bluthochdruckerkrankung zu einer stumpfen Zelle mit unregelmäßigem Umriß und zahlreichen Projektionen. Dies wurde an großen und kleinen Arterienzellen von DOCA- und spontan hypertensiven Ratten beobachtet (82, 107). Die bei den Arterien der Hochdrucktiere zunehmende Kontraktionsfähigkeit ist auf die größere Anzahl der Muskelzellen zurückzuführen. Jede einzelne dieser Zellen besitzt keine größeren kontraktilen Eigenschaften als eine Zelle in Gefäßen normotensiver Tiere. Als Folge der Hyperplasie kommt es zur Lumenverringerng des Gefäßes (9, 129, 192, 204).

b) Venöses Gefäßsystem

Durch Hypertonie unterliegen die Venen mit ihrem großen Lumen, ihrer dünnen Media und geringen Wandspannungsreagibilität nur geringfügigen Veränderungen.

Wenn die schwächer ausgeprägte Dehnbarkeit der Arterien von Hochdrucktieren auch nur zum Teil auf ihre dickere Media zurückzuführen ist, so muß man eine noch geringere Dehnbarkeit der Venen hypertensiver Ratten, mit ihrer viel dünneren Media, verglichen mit den Gefäßen der Kontrolltiere, anderen elastischen Eigenschaften der Wandkomponenten zuschreiben (1, 2, 129).

Nach NILSSON und FOLKOW (138) kommt es bei spontan hypertensiven Ratten in den dünnwandigen Niederdruck-Kapazitäts-Gefäßen statt zur Wandverdickung zu einem Zuwachs an Verstei-

fung und/oder zu reduzierter Wandreagibilität.

Die Autoren (81, 138) können bei Hochdruckratten eine um ca. 10 % reduzierte Wanddehnbarkeit des Niederdrucksystems messen. Sie sehen in solch einer strukturellen Umgestaltung wichtige haemodynamische Konsequenzen, da sie zu einer Verstärkung des venösen Rückflusses führt und dadurch der Herzfüllungsdruck bei hypertensiven Tieren ansteigt. Durch diese strukturellen Veränderungen auf der venösen Seite des Gefäßsystems während Hypertonie deutet sich eine Tendenz des gesamten kardiovaskulären Systems an, auf höherem Druckniveau zu arbeiten.

RICKSTEN (153) führt die abnehmende Gefäßkapazität bei spontan hypertensiven Ratten ebenfalls hauptsächlich auf die reduzierte Elastizität der systemischen Kapazitäts-Gefäße zurück.

LUNDIN und Mitarbeiter (123) weisen bei spontan hypertensiven Ratten ein verringertes Totalblutvolumen nach, wobei allerdings der Blutgehalt des kardiopulmonalen Systems bei Hochdrucktieren, verglichen mit den normotensiven Kontrolltieren, deutlich erhöht ist. Diese relative Zentralisation zeigt sich bereits bei 6 Wochen alten hypertensiven Ratten. Die Autoren machen neurohumorale und strukturelle Wandveränderungen auf der venösen Seite des Gefäßsystems dafür verantwortlich.

Eine mengenmäßige Schätzung der kontraktiven Filamente von Gefäßmuskulzellen hypertensiver Ratten steht noch aus, obwohl sie eventuell von großer Bedeutung wäre (103).

Als morphologische Unterschiede zwischen der V. portae normo- und spontan hypertensiver Ratten heben MULVANY und Mitarbeiter (130) hervor, daß in Portalvenen der Hochdruckratten die Muskelzellen in der Längslage dichter gepackt und kürzer sind. Dies kann als Hinweis auf eine Hyperplasie angesehen werden.

Einige Daten der V. portae nach MULVANY und Mitarbeitern (130):

- Alter der Tiere: 3 - 4 Monate, Körpergewicht: ca. 250 g.

	SHR spontan hyp. Ratten	WKY Wistar Kyoto R.
Mittlerer arterieller Blutdruck (mm Hg)	143 ± 2,5	99 ± 1,6
Kontraktionskraft (mN) (bei einer Vorspannung von 0,4 x 10 ⁻² N)	9,0 ± 0,6	7,8 ± 0,64
Zellen in Längslage (%)	92,5 ± 1,1	84,9 ± 1,8
Mittlerer Zelldurch- messer (µm)	4,8 ± 0,2	4,9 ± 0,1
Kernlänge (µm)	17,9 ± 0,2	17,8 ± 0,1
Aktive Zellspannung (mN / mm ²)	195	236

Die Autoren können, wenn überhaupt, nur sehr geringgradige Unterschiede zwischen der V. portae normo- und spontan hypertensiver Ratten hinsichtlich

- maximaler Eigenwandspannung,
- aktivem und passivem Kraft-Längenverhältnis und dessen Entwicklung (9, 130),
- Reaktivität auf Noradrenalin mit und ohne Hemmung seiner neuronalen Aufnahme durch Kokain und
- der Querschnittsfläche der longitudinal angeordneten Muskelzellagen feststellen.

Dies ist zur Zeit auch die allgemeingültige Auffassung. Hier ist generell anzumerken, daß es fraglich ist, ob man, aufgrund der niedrigen Blutdruckwerte der von ihnen verwendeten Ratten, schon von Hochdrucktieren sprechen kann. Obwohl direkte Messungen des Portalvenendruckes normo- und hyper-

tensiver Ratten nicht vorliegen, erlaubt der bei beiden Tierstämmen ähnliche Kapillardruck die Annahme, daß kaum ein Unterschied bestehen dürfte (130).

Da die morphologischen Verschiedenheiten der *V. portae* normo- und spontan hypertensiver Ratten ebenfalls nur gering sind, unterstützt dies die Meinung, daß zunehmende Mediadikie und Kontraktilität der Mesenterialarterien mit dem hohen Blutdruck in diesen Gefäßen direkt verbunden sind (130).

2.3. BIOCHEMIE, ENZYMATISCHE AKTIVITÄTEN UND DEREN VERÄNDERUNGEN AN DER GLATTEN GEFÄSSMUSKULATUR UNTER HYPERTONIE

Nach Durchsicht der Literatur ist festzustellen, daß sich das Forschungsinteresse unter den oben genannten Aspekten in erster Linie auf das arterielle Gefäßsystem konzentriert. Die Untersuchungen zeigen, daß es sich meist um fundamentale biochemische Vorgänge handelt, die in den verschiedenen Abschnitten der Gefäßmuskulatur qualitativen und quantitativen Veränderungen unterliegen.

Nach KWAN (117) besitzen die Venen eine geringere alkalische Phosphatase-Aktivität, ein größeres Ca^{++} -Bindungsvermögen und einen weniger ausgeprägten Ca^{++} -Transport als die Arterien. An Arterien hypertensiver Ratten weist KWAN (116) eine bereits angeborene erhöhte alkalische Phosphatase-Aktivität und damit eine reduzierte ATP-abhängige Ca^{++} -Akkumulation nach. Dieses Phänomen verstärkt sich mit Manifestierung der Hypertonie.

KWAN (118) berichtet nach Untersuchungen an Mediazellmembranen von Rattenmesenterialarterien von einer, mit der ATP-Menge zunehmenden, besonderen Fähigkeit der Zellmembranvesikel und nicht nur des Endoplasmatischen Retikulums, Calciumionen aufzunehmen und den aktiven Transport von Ca^{++} zu erhöhen.

KWAN sieht in der Zellmembran, möglicherweise mehr als im Sarkoplasmatischen Retikulum, den Hauptsitz der intrazellulären Ca^{++} -Regulation.

Unklar ist gegenwärtig auch die Rolle des c-AMP. BHALLA (15) findet in Arterien und Venen hypertensiver Ratten geringere c-AMP-Werte und schreibt dies einer reduzierten Adenylcyclase-Aktivität zu, woraus eine Kontraktionszunahme resultiert. Denn seiner Meinung nach unterstützt c-AMP die Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur.

TRINNER (185) hingegen stellt in Aorten spontan hypertensiver Ratten eine höhere Adenylcyclase-Aktivität fest. Dies sieht er als Kompensation für die abnehmende Fähigkeit des Enzyms, auf β -adrenerge Stimulation zu reagieren und als verminderte Empfindlichkeit der Gefäße von Hochdrucktieren gegenüber c-AMP an.

Die Funktion von ATP und ADP liegt nach SJÖBERG und WAHLSTRÖM (169) in einer Steigerung der transmembranären Ca^{++} -Bewegung. Dies führt zur Zunahme von Frequenz und Amplitude der Spontankontraktionen der Rattenpfortader. AMP und Adenosin stimulieren intrazelluläre Metabolismen, die das Ca^{++} in intrazellulären Speichern binden und somit die Spontanaktivität der V. portae durch Amplitudenreduzierung und Frequenzzuwachs hemmen.

Als eine Folge der Hypertonie und Adaption der Gefäße an den hohen Druck sind die Zunahme des Arteriennaßgewichts und der Anstieg der 5-Nukleotidase-Aktivität zu verstehen, da dieses Enzym Syntheseprozesse und Zellproliferation unterstützt (169).

KWAN (117, 118) legt Wert auf die Feststellung, daß es die Unterschiede und nicht die absoluten Werte dieser biochemischen Parameter sind, welche bei einer vergleichenden Betrachtung normo- und spontan hypertensiver Ratten Bedeutung erlangen. An Rattenschwanzarterien weisen WEBB und BOHR (194) die Aktivität einer Na-K-ATPase nach; nach Noradrenalin-induzierter Kontraktion in K-freiem Medium kommt es nach ex-

trazellulärer K-Zufuhr zur Relaxation der Gefäße.

Die Spannungszunahme der präkapillären Gefäßmuskulatur nach Hinzufügen von Ouabain oder Entfernung des extrazellulären Kaliums sehen HADDY (78) und BONACCORSI (22) in einer Hemmung der Na-K-Pumpe begründet. Auch andere Autoren (79, 119) sind der Meinung, daß ein reduzierter Na-K-Pumpenmechanismus in die Ätiologie einiger Hypertonieformen miteinbezogen ist. Hierbei soll es durch zwei Mechanismen zu einem intrazellulären Ca^{++} -Anstieg kommen:

1. Eine Hemmung der Na-K-Pumpe bewirkt eine leichte Depolarisation der Muskelfaser, woraus ein Zuwachs der Ca^{++} -Leitfähigkeit oder eine Freisetzung von gespeichertem Ca^{++} resultiert,
2. und/oder der Anstieg des Zell- Na^+ aufgrund der Na-K-Pumpenhemmung verursacht einen Ca^{++} -Gewinn der Fasern durch den Na-K-Austausch.

Dem widerspricht SJÖQUIVIST (170) recht deutlich. Der Autor berichtet über eine Zunahme der Na-K-Pumpenaktivität bei Gefäßen spontan hypertensiver Ratten. Er kann durch Reizung der V. portae mit sinusoiden Vibrationen (40 Hz) eine Reduzierung der Kontraktionskraft erreichen. Allerdings verändern sich dadurch weder das Muster der phasischen Kontraktionen noch die Membranentladungen (170).

ABBOUD (3) sieht die verstärkte Na-K-Pumpenaktivität im Gefäßsystem der Hochdrucktiere als einen Versuch an, den genetischen Defekt der Gefäßmembranpermeabilität für Na^+ und K^+ zu kompensieren. Es soll dadurch zu einer Reduzierung der genetisch bedingten intrazellulären hohen Na^+ -Konzentration mit Normalisierung des Transmembranpotentials kommen. Dieser Versuch ist im Endeffekt allerdings insuffizient (3).

Der Energieumsatz der V. portae ist, verglichen mit dem der tonischen Gefäßmuskulatur größerer Gefäße, in Relation zur isometrischen Spannung hoch. Dies korreliert mit Unterschieden in den dynamischen mechanischen Eigenschaften. Bei einem gleich hohen Spannungslevel ist in der V. portae die Rate der

Querbrückenaktionen höher als bei einer aufrechterhaltenen Kontraktur der tonischen Gefäße (84).

Nach ARNER und HELLSTRAND (9) bestehen folgende Unterschiede zwischen normo- und hypertensiven Gefäßen im Energieumsatz: Für die Aorta gilt, daß der O_2 -Verbrauch bei der hypertensiven Ratte um 20 % größer ist. Bei einem Spannungszuwachs kommt es zu einem am normo- und hypertensiven Gefäß ähnlichen Anstieg des O_2 -Bedarfs. Die Laktatproduktion unterscheidet sich nicht, sie nimmt mit der Spannungsentwicklung des Gefäßes ab.

Die V. portae normotensiver und hypertensiver Tiere zeigen hinsichtlich des O_2 -Verbrauches und der Laktatproduktion keine Unterschiede. Es kommt aber, im Vergleich zur Aorta mit der Spannungsentwicklung, zu einer vermehrten Laktatproduktion (9).

1982 berichtet ARNER (8) über eine an der V. portae bei beiden Rattenarten ähnliche Entwicklung der Kontraktionskraft sowie gleichen Grundumsatz und spannungsabhängigen Metabolismus, also analogen Energieumsatz.

Diese Untersuchungen deuten auf einen bei Hochdrucktieren verstärkten Grundumsatz der arteriellen Gefäße hin. Die Erklärung hierfür kann allerdings nicht im steigenden Energieverbrauch des kontraktiven Systems liegen, da der Energiebedarf während der Kontraktion anscheinend wenig beeinflußt bleibt (8).

ARNER (8) ist der Meinung, daß sich die spezifischen Eigenschaften der kontraktiven Proteine unter Hypertonie nicht verändern. Die Änderungen in der neurohumoralen Gefäßregulation während Hypertonie scheinen sich primär auf morphologischer Ebene, auf der Basis des Kontraktions-Kopplungsmechanismus und auf basalen zellulären Metabolismen zu manifestieren.

Nach KWAN (116) kommt es aufgrund einer defekten Ca^{++} -Regulation zu einer steigenden Reaktivität während des Erregungs-

Kopplungs-Mechanismus und/oder zu einer verminderten Relaxationsfähigkeit. Dies hat eine Zunahme der peripheren Resistenz arterieller Gefäße und damit Hypertonie zur Folge.

Eine andere Erklärung, die sich nicht auf eine veränderte Ca^{++} -Regulation bezieht, sieht der Autor darin, daß in Gefäßen hypertensiver Tiere ein geringerer Prozentsatz der zur Ca^{++} -Speicherung fähigen Vesikel von der Zellmembran nach außen gerichtet ist. Es bedarf allerdings noch der weiteren Untersuchung der "Orientierung" dieser Membranvesikel.

Faßt man nun die relativ spärlich vorhandenen Erkenntnisse hinsichtlich biochemischer Vorgänge in der V. portae spontan hypertensiver Ratten zusammen, läßt sich feststellen, daß bei gleichem Energieumsatz die *c-AMP*-Werte erniedrigt sind und die *Na-K-Pumpenaktivität* erhöht ist.

Allein die *geringere Adenylcyclase-Aktivität* könnte Anteil haben an der Kontraktionskraftzunahme der hypertensiven Gefäße, während die verstärkte *Na-K-Pumpenaktivität* wohl nur einen Kompensationsversuch für die genetisch bedingte hohe Gefäßmembranpermeabilität darstellt.

2.4. PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN AM GEFÄSSMUSKEL NORMO- UND SPONTAN HYPERTENSIVER RATTEN

Bei der Erforschung der Ursachen des bei normo- und spontan hypertensiven Ratten unterschiedlichen Reaktivitäts- und Kontraktilitätsverhaltens der arteriellen und venösen Blutgefäße erlangen pharmakologische Untersuchungen große Bedeutung. Verglichen mit normotensiven Kontrolltieren zeigt das *arterielle Gefäßsystem* spontan hypertensiver Ratten *größere postsynaptische Reaktivität* (Empfindlichkeit) und *verminderte Kontraktilität*. Zum Nachweis dessen bedient man sich meist des Noradrenalins als Induktor.

Noradrenalin wird neben Adrenalin und Dopamin in allen Segmenten von Rattengefäßen nachgewiesen. Adrenalin wirkt direkt

auf die Gefäßmuskulatur oder veranlaßt die Freisetzung von Transmitter-Noradrenalin über eine Aktivierung der präsynaptischen β -Adrenorezeptoren (83).

Arterien spontan hypertensiver Ratten zeigen für Noradrenalin verstärktes neuronales Bindungsvermögen und erhöhte Reaktivität, woraus ein größerer Gefäßwiderstand resultiert (120, 195, 196, 202). Nach HERMSMEYER (88) ist die erhöhte Noradrenalin-Empfindlichkeit mit einer veränderten Membranpotentialbildung verbunden. Diese entwickelt sich unter Mitwirkung eines trophischen Faktors des sympathischen Nervensystems. Der Autor betont ferner, daß die intrazelluläre freie K^+ -Konzentration im Gefäßmuskel von Hochdruckratten niedriger ist als bei den normotensiven Kontrolltieren.

Daß diese größere Reaktivität (Empfindlichkeit) der arteriellen Gefäße hypertensiver Ratten postsynaptisch auftritt, belegen die Resultate vieler Verfasser (130, 196). Denn die Unterschiede zu den normotensiven Tieren kommen erst nach Denervation der Gefäße oder Kokain-vermittelter Hemmung der Noradrenalinaufnahme adrenerger Nervenendigungen zustande.

Nach LAIS (120) und WHALL (202) erscheinen diese Veränderungen des Gefäßcharakters bereits bei sehr jungen, prähypertensiven Ratten. Dies beweist, daß hohe Druckbelastung hierfür nicht allein verantwortlich ist. Für die Pathogenese der Hypertonie ist dies gewiß von herausragender Bedeutung.

Eine postsynaptische Hyperreaktivität der V.portae können die Autoren nicht nachweisen.

Nach GREENBERG (74, 75) zeigen die Portalvenen hypertensiver Ratten eine verstärkte Reaktivität auf Prostaglandin A_2 und B_2 , nicht aber auf Adrenalin, Noradrenalin und Angiotensin-II-amid, eine erhöhte Prostaglandinsynthese und eine gesteigerte Kontraktilität. Da die venöse Seite unter Hypertonie viel geringerer Druckbelastung als die arterielle ausgesetzt ist, betrachtet er diese Unterschiede zwischen normo- und hypertensiven Gefäßen nicht als Folgeerscheinungen eines zunehmenden

den transmuralen Druckes. GREENBERG sieht die Ursachen eher als primär genetisch determiniert oder durch zirkulatorische und neurogene Einflüsse bedingt.

Durch Verwendung von Hydralazin bestätigt sich vielen Autoren (7, 143, 146, 183) die Unabhängigkeit der erhöhten Noradrenalin-induzierten kontraktilen Antwort der V.portae hypertensiver Ratten vom Blutdruck. Während Hydralazin an der Pfortader die starke Kontraktilität nicht unterbinden kann, vermindert die Substanz an der Aorta sowohl den Blutdruckanstieg als auch die reduzierte Kontraktionsantwort auf Noradrenalin. Diese Reaktion der arteriellen Gefäßseite scheint somit das Resultat des hohen Druckes zu sein.

Zusammenfassend kann man bei der V.portae spontan hypertensiver Ratten von *erhöhter Kontraktilität*, aber *keiner größeren Reaktivität* sprechen.

Auf der Suche nach der Bedeutung neuronaler Faktoren beim Zustandekommen und der Aufrechterhaltung der Bluthochdruckerkrankung stützte man sich in erster Linie auf die arterielle Gefäßseite.

KUBO (113) und GOMES (73) heben die Notwendigkeit der absoluten Funktionstüchtigkeit des Nervensystems hervor. Denn nach Blockade sympathischer Ganglien mittels Hexamethonium verlieren die Hochdrucktiere ihre Hyperreaktivität und reagieren ähnlich wie die Kontrolltiere.

ANDRESEN und Mitarbeiter (6) betonen die Bedeutung von Druckrezeptoren und weisen daneben auf weitgestreute Membran- und biochemische Defekte genetischen Ursprungs beim Zustandekommen der Hypertonie hin.

Einen Überblick über die Funktionen des sympathischen Nervensystems während der Bluthochdruckerkrankung gibt ABBODD (3). Seiner Meinung nach sind die Fundamentalmechanismen, welche für die verstärkte vaskuläre Resistenz in der Mehrzahl der hypertensiven Fälle ausschlaggebend sind, ein Gefäßmuskeldefekt, der zu erhöhter Vasokonstriktion führt, ge-

koppelt mit einem normalen oder übertriebenen Sympathikotonus.

Es existiert also bei spontan hypertensiven Ratten ein unterstützender sympathischer Einfluß, der eine veränderte Membranfunktion mitverursacht. Dies führt zu Hyperreaktivität, wachsender Permeabilität, Reduktion des Membranpotentials, verstärkter Vasokonstriktion und damit Hypertonie (3).

Für die Funktionsabwandlung arterieller Druckrezeptoren unter Hypertonie soll ein ähnlicher Membrandefekt an deren sensorischen Endigungen verantwortlich sein. Die Rezeptoren besitzen eine erhöhte Reizschwelle, woraus eine reduzierte Rezeptorentladung und ein übertriebener Sympathikotonus resultieren (3, 193).

WARSHAW et al. (193) können dieses Verhalten der Druckrezeptoren bereits vor Manifestierung der Hypertonie feststellen. Da eine verstärkte Aktivität der afferenten renalen Nerven eine Sympathikussteigerung hervorruft, zeigt sich eine Verbindung zwischen sympathischem Nervensystem und natriuretischen Faktoren an (3).

Die Ursache der arteriellen Hyperreaktivität bei Hochdruckratten sieht ABBOUD (3) in einer Reduzierung der präsynaptischen α_2 -Rezeptoren, mit der Folge verstärkter Freisetzung von Noradrenalin auf Nervenstimulation, einer verminderten parasymphathischen Hemmung der Noradrenalinfreisetzung und einem zunehmenden α_1 -Rezeptor-vermittelten Vasokonstriktortonus.

DAHLÖF und Mitarbeiter (40) stellen an Portalvenen spontan hypertensiver Ratten fest, daß die neuronale Noradrenalinfreisetzung mit nachfolgender kontraktile Antwort hauptsächlich durch präsynaptische β_2 -Adrenorezeptoren kontrolliert wird.

RAND (150) versucht, die Zusammenhänge dahingehend zu erklären, daß das adrenerge Neuron eine gewisse Menge Adrenalin gespeichert hat, welche bei Nervenstimulation als Kotransmit-

ter fungiert und auf den präsynaptischen β_2 -Adrenorezeptor wirkt. Hierauf folgt eine Noradrenalinfreisetzung, wodurch die Kontraktion schließlich hervorgerufen wird.

Dem widerspricht NISHIYAMA (139), der durch eine β -adrenerge Blockade den progressiven Anstieg des arteriellen Druckes bei spontan hypertensiven Ratten nicht verhindern kann.

Auf eine bei den Hochdrucktieren eventuell bestehende Disbalanz zwischen der gekoppelten zentralen sympathoneuronalen und der peripheren sympathoadrenalen Aktivität weisen GROBECKER et al. (76) hin. Adulte spontan hypertensive Ratten zeigen eine steigende Aktivität des Katecholamin synthetisierenden Enzyms Adrenalthyrosinhydroxylase, was eine hohe periphere sympathoadrenale Aktivität bedeutet. Bei jungen hypertensiven Tieren hingegen wird eine verminderte Aktivität des Nebennierenmarkes durch gesteigerte zentrale sympathoneuronale Aktivität ausgeglichen.

Da als Folge einer Dezerebration nur bei normotensiven Ratten die Sympathikustätigkeit und damit der intravaskuläre Druck ansteigen, sprechen GOMES und TROLIN (73) die Möglichkeit einer, vom ZNS ausgehenden, inhibitorischen neuronalen Leitungsbahn an. Diese könnte den spontan hypertensiven Tieren fehlen bzw. nicht die Bedeutung wie bei den normotensiven besitzen (73).

Der Zusammenhang zwischen Hypertonie und falscher Regulation des Flüssigkeits-Elektrolyt-Gleichgewichts wird häufig diskutiert. MORRIS (126) nimmt an, daß die abgeschwächte Nierenfunktion von Hochdruckratten mit einer teilweisen Resistenz gegenüber dem ADH (Vasopressin) gekoppelt ist. Hieraus folgt ein erhöhter Salz- und Wasserverlust trotz stärkerer Vasopressinsekretion. Nach RICKSTEN (152) liegt die Ursache der bei hypertensiven Tieren höheren Natriurese in der reduzierten systemischen venösen Kapazität. Hierdurch wird eine bestimmte Volumenmenge mehr zentralisiert und übt einen größeren Druck im linken Vorhof am Herzen aus. Der linke atriale Druckrezeptor wird mehr erregt und bewirkt eine stärkere Re-

flexhemmung des renalen sympathischen Systems. Das Resultat ist eine bei spontan hypertensiven Ratten verstärkte Hemmung der renalen tubulären Rückresorption. WILLIS (203) hält die Übertriebene Natriurese der Hochdrucktiere für unabhängig vom hohen arteriellen Druck.

Die Hypothese, daß am hypertensiven Prozeß im Frühstadium die renalen Nerven mitwirken, unterstützen auch KLIENE et al..(109). PETTINGER (147) betrachtet die größere Dichte renaler α_1 - und α_2 -Rezeptoren und die weitere Vermehrung der α_2 -Rezeptoren bei Salzdiät als biochemische Marker der genetisch bedingten Hypertonieformen und eng verbunden mit den basalen Mechanismen des hohen Blutdruckes.

NARUSE (135) spricht aufgrund immunohistochemischer Untersuchungen an normotensiven Ratten von der Möglichkeit eines, separat vom extrazellulären System, auch intrazellulär in iuxtaglomerulären Zellen bestehenden Renin-Angiotensin-Systems.

ASAAD (12) findet bei spontan hypertensiven Ratten höhere arterielle Reninkonzentrationen und mißt dem eine Rolle in der Entwicklung oder Aufrechterhaltung der Hypertonie bei.

Aufgrund der Tatsache, daß Angiotensin II bei normo- und spontan hypertensiven Portalvenen ähnlich hoch ist und bei renovaskulär hypertensiven Portalvenen nur geringfügig erhöht ist, glaubt LJUNG (129), daß dem Angiotensin-Renin-System bei der Aufrechterhaltung des hohen Gefäßwiderstandes keine herausragende Bedeutung zukommt.

HSU (89) ist der Meinung, daß für die Veränderungen der intrarenalen vaskulären Resistenz der Hochdruckratten hauptsächlich die proximal von den afferenten Arteriolen liegenden und weniger die postglomerulären Gefäße verantwortlich sind. Der Autor sieht die Ursache der bei spontan hypertensiven Ratten um 47% höheren präglomerulären Resistenz in einem geringeren Durchmesser der afferenten Arteriolen. Hinsichtlich des renalen Blutflusses und der glomerulären Filtrationsrate zeigen sich ihm keine Unterschiede.

Inwiefern am Prozeß der Bluthochdruckerkrankung noch andere, bisher nur wenig betrachtete Organe Anteil haben können, möchte GAIRARD (65) andeuten. Der Autor hält für die vollständige Entwicklung der Hypertonie eine funktionstüchtige Parathyreoidea für sehr wesentlich. Er stellt an jungen spontan hypertensiven Ratten nach Parathyreoidektomie eine niedrigere Herzfrequenzrate und verminderte Blutdruckwerte für die Dauer von etwa 6 Monaten fest. Nach Manifestierung der Hypertonie erreicht er durch eine derartige Operation keine signifikante Blutdruckveränderung mehr.

In weit geringerem Umfang als am arteriellen Gefäßsystem wurden viele pharmakologische Substanzen in ihrer Wirksamkeit auf die V.portae der normotensiven Ratte untersucht (182). Hier zeigt sich, daß die meisten vasokonstriktorischen Substanzen, z.B. Aconitin und Trijodthyronin, die Kontraktionsfrequenz der V.portae erhöhen. Coffein, Isoprenalin, Papaverin und Theophyllin rufen zusätzlich eine Gefäßtonussteigerung hervor. Chinidin und Strophantin erhöhen die Pfortaderfrequenz erst ab toxisch hohen Dosen von 3×10^{-4} g/ml bzw. 1×10^{-4} g/ml. Bekannte vasodilatorische Substanzen, z.B. Carbachol und Propanolol, bewirken eine Reduzierung der Kontraktionsfrequenz der V.portae.

Auf Pharmaka, die die Kontraktionskraft verändern, reagiert die Pfortader in gleicher Weise wie die übrige Gefäßmuskulatur. Auf chronotrop wirkende Substanzen dagegen antwortet sie wie die Reizbildungszentren am Herzen.

Gefäßtonussteigernde Arzneimittel bewirken in höheren Konzentrationen eine vollständige Kontraktur.

Adrenalin und Noradrenalin kontrahieren die V.portae erst ab höheren Konzentrationen als 1×10^{-7} mol/l.

Bradykinin, Histamin, Oxytocin, Pentagastrin, Vasopressin und Thyranin zeigen keinen Einfluß auf die Kontraktionsfrequenz der V.portae, Angiotensin und Natriumnitrit erzeugen nur eine Gefäßtonussteigerung (182).

Unterschiedliche Meinungen existieren über die Auswirkungen einer therapeutischen Intervention bei Hypertonie.

SEN (162) behauptet, daß durch eine Behandlung zwar der Blutdruck normalisiert werden kann, sich die Anomalitäten am Gefäßsystem und am Herzen allerdings weiterentwickeln.

FOLKOW (57) hingegen spricht von der Möglichkeit, daß sich mit der Therapie auch die strukturellen Veränderungen am linken Herzen (Hypertrophie) und an den Widerstandsgefäßen zurückbilden können.

Auch IWATSUKI (90) weist eine Abnahme der arteriellen Kollagenbiosynthese bei spontan hypertensiven Ratten unter Behandlung mit Guanethidin nach. Er führt dies auf die Reduzierung des Blutdruckes zurück.

WARSHAW et al. (193) stellen nach der Anwendung von Hydrochlorthiazid, Hydralazin und Reserpin eine linear mit der Druckabnahme (ca. 29%) korrelierte Reduzierung der Gefäßmuskelzellzahl (ca. 31%) bei normo- und spontan hypertensiven Tieren fest.

Dieser kurze Literaturüberblick zeigt, daß es gegenwärtig noch nicht möglich ist, sich ein detailliertes Bild über das Zustandekommen der Bluthochdruckerkrankung spontan hypertensiver Ratten zu verschaffen.

Wir sind der Meinung, daß bis zur genaueren Klärung einer Mitwirkung renaler, neuronaler und zirkulatorischer Faktoren das Augenmerk in erster Linie auf die genetisch bedingte Morphologie und Ultrastruktur sowie den Kontraktions-Relaxations-Mechanismus und die elektromechanische Kopplung der Gefäße zu richten ist.

2.5. PHYSIOLOGISCHE VERHÄLTNISSE DES GEFÄSSMUSKELS

Wie bei der quergestreiften Muskulatur, kommt es auch an der glatten Muskulatur nach einer Erregung, die pharmakologisch oder elektrisch erfolgen kann, zu einem durch Calciumionen vermittelten Kontraktionsprozeß.

Die pharmako-mechanische Kopplung ist auf die Wirkung erregender Pharmaka über Rezeptoren (177) zurückzuführen, wobei es, ohne eine Veränderung der elektrischen Membranverhältnisse, zu einem intrazellulären Ca^{++} -Anstieg durch Öffnung rezeptorgesteuerter Calciumkanäle kommt. Dieser Vorgang läuft hauptsächlich in nicht spontan aktiver glatter Muskulatur ab.

Die elektro-mechanische Kopplung hingegen bedient sich potentialabhängiger Ca^{++} -Kanäle (18, 20, 53, 206). Hierbei ist die Kontraktion das Resultat aus Membranpotentialschwankungen und einem darauffolgenden Aktionspotential mit intrazellulärem Ca^{++} -Anstieg. Dies bewirkt eine ATPase-Aktivierung der Aktinomyosinfilamente und setzt somit den Gleitfilamentmechanismus in Gang.

2.5.1. Membranpotential

Das Membranpotential wird durch einen Diffusionsprozeß von Ionen durch die Zellmembran aufrechterhalten. Dies ermöglicht ein spezifisches aktives Transportsystem (Na-K-Pumpe) der Membran, welches Mg^{++} -ATP benötigt. Die Negativität des Membranpotentials resultiert aus dem Verhalten der Kalium- und Natriumionen, da K^+ eine viel größere Tendenz besitzt, die Zelle zu verlassen, als Na^+ in die Zelle einzutreten vermag. Die Permeabilität der glatten Muskulatur ist für K^+ mindestens 5 x größer als für Na^+ und für Cl^- etwas geringer als für K^+ (103). Das Verhältnis von Na^+ -Efflux zu K^+ -Influx beträgt 1,5. Nach WAHLSTRÖM (190) wird das Ruhemembranpotential der V. portae der Ratte durch die passive Verteilung der K^+ - und Cl^- -Ionen aufrechterhalten. Der nach der Goldman-Gleichung er-

rechnete Wert von $-42,3$ mV unterscheidet sich nur geringfügig vom tatsächlich gemessenen Wert von $-45,0$ mV.

Die dauernden Membranpotentialschwankungen bestehen nach GÖLENHOFEN et al. (50, 72, 110) aus langsamen Potentialänderungen (slow waves), die wie folgt moduliert sind:

- a) Minutenrhythmus,
- b) basaler organeigener Rhythmus,
- c) Sekundenrhythmus,
- d) schnelle Potentialänderungen (Aktionspotentiale, spikes) mit Amplituden von 8 bis 30 mV bei der V. portae der Ratte.

Nach BURNSTOCK (32) und TOMITA (184) geht von Schrittmacherzellen bzw. -regionen die Erregung aus. Deren Zustandekommen erklären sie mit einer Erhöhung der Na^+ -Leitfähigkeit, einer Erniedrigung der K^+ -Leitfähigkeit und elektrogenen metabolischen Prozessen.

Nach RIEMER (154) liegen ihnen, ebenso wie beim Aktionspotential auch, Ca^{++} -Ströme zugrunde.

2.5.2. Aktionspotential

Auf der Basis der Membranpotentialschwankungen (slow waves) werden nach Erreichen eines inkonstanten Schwellenwertes Aktionspotentiale bzw. Salven von Aktionspotentialen (bursts) abgefeuert, denen die rhythmisch phasischen mechanischen Kontraktionen der V. portae überlagert sind (50, 110, 156). Hierbei geht die Erregungsausbreitung von Zelle zu Zelle und verläuft nicht über Nervenbahnen. Dies entspricht dem 'single-unit'-Muskeltyp (23, 94).

Die Form der Aktionspotentiale unterliegt dabei einer starken Variation (50).

Nach BRADING et al. (24, 110, 154, 155) besteht der Aktionsstrom aus einem Ca^{++} -Strom. Auch GÖLENHOFEN (69) spricht von einem Ca^{++} -spike, wobei er darunter entweder einen stark

Ca^{++} -abhängigen oder direkt aus Calciumionen bestehenden elektrogenen Prozeß versteht.

Nach JOHANSSON und SOMLYO (96) erlischt jedoch die elektrische Aktivität in Na^{+} -freiem Medium, weshalb sie von jeweils verschiedenen ionalen Ursachen bei den verschiedenen glatten Muskeln sprechen. ERNST (50) konnte allerdings auch in Na^{+} -freiem Medium an der V.portae des Meerschweinchens für kurze Zeit sowohl eine spontane elektrische als auch mechanische Aktivität nachweisen.

2.5.3. Kontraktionsmechanismus

Nach wie vor stellt die exakte Darstellung der Funktion der Calciumionen im Erregungs-Kontraktions-Kopplungsmechanismus der glatten Gefäßmuskulatur ein großes Problem dar, weil es noch immer unmöglich ist, genaue Assoziationen zwischen spezifischen Ca^{++} -Komponenten und morphologisch definierten zellulären Strukturen herzustellen (199). Um die für die ATPase-Aktivität der Aktinomyosinfilamente erforderliche intrazelluläre Ca^{++} -Konzentration von 10^{-7} bis 10^{-5} mol/l zu erreichen, ist der durch das Aktionspotential hervorgerufene Ca^{++} -Influx nicht ausreichend. Nach der Meinung einiger Autoren (50, 97, 110, 154) fungiert er nur als Trigger für eine Freisetzung von Ca^{++} -Ionen aus intrazellulären Speichern.

KURIYAMA (114) hingegen ist der Meinung, daß nicht die gesamte Ca^{++} -Menge, welche während der Spikegeneration in die Zelle fließt, für die Aktivierung der kontraktilen Proteine gebraucht wird, sondern ein Teil von ihr in intrazelluläre Speicher gelangt, aus denen gleichzeitig vorher gespeichertes Ca^{++} mobilisiert wird.

Wie groß hierbei die Bedeutung des Sarkoplasmatischen Retikulums ist, läßt sich noch nicht absehen.

Das aus intrazellulären Organellen freigesetzte Calcium bewirkt eine schnelle Anfangskontraktion (phasische Komponente), während der länger anhaltende Spannungsanstieg des glat-

ten Gefäßmuskels (tonische Komponente) durch den größeren und länger wirkenden transmembranären Ca^{++} -Influx in die Zelle zustande kommt (110, 206).

Gegenwärtig existieren zwei Ansichten über den Calciumionen-abhängigen Kontraktionsmechanismus:

a) Ca^{++} -Aktivierung am Myosin

Es kommt zu einer direkten Interaktion zwischen Ca^{++} und einer spezifischen leichten Kette des Myosins, welche mit jedem Myosinkopf verbunden ist. Diese leichte Kette muß, bevor es zu einer Aktinomyosininteraktion und einer Aktivierung der ATPase kommen kann, phosphoryliert werden. Dieser Phosphorylierungsprozeß ist entweder selbst Ca^{++} -sensitiv oder das Calcium wird an die phosphorylierte leichte Kette gebunden.

b) Ca^{++} -Aktivierung am Aktin

Myosin und Aktin können durch Ca^{++} nur in Anwesenheit von Leiotonin, einem 80.000 Dalton-Faktor mit Affinität zu Aktin, aktiviert werden, wobei eine Kinase der Myosin-leichtkette nur untergeordnete Rolle besitzt (114).

Die so entwickelte Kontraktionskraft kann von einem Netzwerk aus den Verbindungen von dünnen Filamenten, 'intermediate'-Filamenten und dense bodies mit der Zellmembran über die Basalmembran auf extrazelluläre Kollagen- und Elastinstrukturen weitergeleitet werden und somit den Gefäßdurchmesser und -widerstand regulieren (103).

Nach ihrem Kontraktionsverhalten läßt sich die glatte Muskulatur in einen tonischen (kaum Spontanaktivität, z.B. Arterien) und einen phasischen (deutliche Spontanaktivität, z.B. V.portae) Typ einteilen (177).

Nach GOLENHOFEN (71, 72) entspricht die phasische Komponente im Kontraktionsprozeß der V.portae dem Aktionspotential, während ihre tonische Komponente einer Depolarisation gleichkommt.

2.5.4. Relaxationsmechanismus

Ein Relaxationsmechanismus kann nur zustande kommen, wenn die intrazelluläre freie Ca^{++} -Konzentration wieder abnimmt. BIA-MINO und JOHANSSON (17) glauben an einen Na-Ca-Gegentransport, wenn Na^+ längs seinem elektrochemischen Gradienten in die Zelle tritt und dabei Ca^{++} die Zelle verläßt. Nach BLAUSTEIN (19) liefert der Na^+ -Einstrom die Energie für den Ca^{++} -Efflux gegen dessen Konzentrationsgefälle. Dabei schafft eine gekoppelte Na-K-Pumpe jeweils 3 Na^+ in die Zelle und dafür 1 Ca^{++} aus der Zelle (20, 151).

Van BREMEN (25, 26) postuliert eine ATP-abhängige Calciumextraktionspumpe, die durch Natriumionen beeinflusst wird. HELLSTRAND (86) und SOMLYO (171) messen in diesem Zusammenhang einem zunehmenden cyclo-ATP-Gehalt in der Zelle die größte Bedeutung bei. Hierdurch werden die Membranbindungsstellen mit Ca^{++} besetzt, was eine Stabilisierung der Zellmembran bedeutet. Der Na^+ -Einstrom, als Voraussetzung für das Aktionspotential, wird gehemmt, mit der Folge einer Relaxation des Gefäßes.

KURIYAMA (114) sieht als mögliche Mechanismen für eine Calciumextrusion den gekoppelten Na-Ca-Austausch, einen direkten Calciumpumpmechanismus und die aktive Reabsorption von Calciumionen durch das Sarkoplasmatische Retikulum und/oder die Mitochondrien an. Wie das absorbierte Calcium im SR verteilt wird, ist unbekannt. Ebenso existieren gegensätzliche Meinungen über eine eventuelle Bedeutung der zyklischen Nukleotide (c-AMP, c-GMP) für den Relaxationsprozeß.

Eine interessante Hypothese über die Bedeutung der Calciumionen für den Relaxationsprozeß stellen SINGER und Mitarbeiter (168) auf. Demnach ist Calcium wahrscheinlich ein wichtiger Regulator oder Stimulus für die Produktion und/oder Freisetzung von endothelialen, noch nicht näher identifizierten Erschlaffungsfaktoren. Hierzu wurden Kaninchenaorten auf die Effekte von Ca^{++} -freien Puffern und Calciumkanalblockern, wie Verapamil und Nifedipin, nach Metacholin- und

A 23187-induzierter Relaxation mit oder ohne vorhergehender Zerstörung des Gefäßendothels untersucht.

2.5.5. Differenzierte Bedeutung der Ionen

Natrium

In der Literatur ist die Funktion der Natriumionen im Kontraktions-Relaxationsmechanismus und eventuell auch für das Zustandekommen des Aktionspotentials, nebst der Aufrechterhaltung des Membranpotentials, noch nicht klar excipiert.

Bedeutung erlangen in diesem Zusammenhang mit Sicherheit Na-Ca-Wechselbeziehungen, die von vielen Autoren (17, 19, 20, 26, 28, 50, 110, 115, 160) an den verschiedensten Gefäßen und glattmuskulären Organen untersucht wurden und zu den bereits besprochenen Theorien veranlaßten. Diese stützen sich jedoch meist nur auf die Tatsache, daß es in Natrium-freien Calcium-lösungen zu einem Sistieren der phasischen Kontraktionen und zur Induktion einer tonischen Spannungskomponente kommt, welche durch NaCl-Applikation in konzentrationsabhängiger Weise unterdrückt werden kann.

Kalium

Die Bedeutung der Kaliumionen zur Aufrechterhaltung des Membranpotentials kann als Tatsache festgehalten werden. Den stimulierenden Effekt einer erhöhten extrazellulären K^+ -Konzentration auf die mechanische Aktivität schreibt man einem vermehrten transmembranären Ca^{++} -Influx zu, bedingt durch eine damit verbundene Membranpotentialreduzierung (17, 27, 33, 50, 68, 125, 167).

SCHWARZ (160) berichtet über die V.portae des Meerschweinchens von einer Verstärkung der phasischen Aktivität bei KCl-Konzentrationen von 5,9 bis 17,7 mmol/l und der Induzierung einer tonischen Komponente mit überlagerten hochfrequenten phasischen Komplexen bei Steigerung der K^+ -Konzentration von 17,7 bis 23,6 mmol/l. Höhere Konzentrationen von Kaliumchlorid haben ab 29,5 mmol/l ein Sistieren der phasi-

schen und einen weiteren Anstieg der tonischen Aktivität zur Folge, welche bei 59,0 mmol/l KCl das Maximum der normalen Spontanaktivitätsamplituden erreicht. Während des Versuches wurde der Na/K-Quotient konstant gehalten.

Magnesium

ALTURA und Mitarbeiter (4) geben eine Zusammenfassung des derzeitigen Wissensstandes bezüglich der Funktionen der Magnesiumionen im Aktivitäts- und Reaktivitätsverhalten der Gefäßmuskulatur. Ihrer Meinung nach kommt sowohl dem extrazellulären Magnesium als auch dem membrangebundenen Magnesium eine nicht zu unterschätzende Bedeutung für die Regulation des Gefäßtonus, die vaskuläre Reaktivität und die Kontrolle der Ca^{++} -Aufnahme, des Ca^{++} -Gehaltes und der Ca^{++} -Verteilung der glatten Muskelzelle zu. Dies unterstützt die immer häufiger zu vernehmenden Äußerungen über eine kausale Relation zwischen vermindertem Magnesiumgehalt der Herzmuskelzellen und Koronararterien und dem plötzlichen Herztod.

Auch Zusammenhänge mit der Ätiologie einiger Hypertonieformen werden diskutiert. Niedrige Mg^{++} -Konzentrationen verstärken die Reaktivität vieler arterieller und venöser Gefäße auf zahlreiche neurohormonelle Substanzen, wie Katecholamine, Angiotensin, Acetylcholin, Serotonin, vasoaktive Peptide und Kaliumionen, nicht aber Neurohypophysenhormone und bestimmte Prostaglandine.

Nur die normalerweise spontan aktiven Gefäße (z.B. Cerebral- und Coronararterien, Aorten und Portalvenen) antworten sehr schnell, nach 10-15 sec., auf reduzierte Magnesiumkonzentrationen mit Spasmus oder Erhöhung der Spikefrequenz und -amplitude bzw. auf steigende Mg^{++} -Konzentrationen mit Relaxation.

Hierbei sollen keine Zusammenhänge zu eventuellen Osmolaritätsänderungen, einer Hemmung der Na-K-ATPase-Aktivität oder Freisetzung bzw. Hemmung derselben von vasoaktiven Mediatoren des Gefäßes bestehen.

Die Tatsache, daß der Effekt höherer Mg^{++} -Konzentrationen durch Steigerung der extrazellulären Ca^{++} -Konzentration aufgehoben werden kann, deutet an, daß die Magnesiumionen durch die Calciumionen an der Zellmembran ersetzt werden können und/oder mit ihnen um dieselben funktionalen Bindungsorte kompetieren.

Da sich hohe Mg^{++} -Konzentrationen und Verapamil in ihrer Wirkung an Rattenaorten und Hundekoronararterien, nicht aber an Portalvenen potenzieren, wird angenommen, daß sie dieselben Calcium-Membrankanäle inaktivieren und das Magnesium wahrscheinlich weniger Einfluß auf intrazelluläre Orte der Portalvenen besitzt, verglichen mit den Arterien.

Bikarbonat und Phosphat

ALTURA et al. (4) berichten, daß eine schrittweise Reduzierung der Bikarbonatkonzentration von 25 auf 5 mmol/l eine fortschreitende Abnahme der Frequenz und Amplitude der Spontanaktivität der Rattenportalvene bewirkt. Ein Weglassen der üblichen 1,2 mmol/l PO_4^{---} in der KREBS-Lösung beeinflußt zwar geringgradig negativ die Kontraktionsfrequenz, nicht aber die Amplitude.

Während die Abnahme der Bikarbonatmenge die Dosis-Wirkungskurven der Aorten für Adrenalin, Angiotensin und KCl in den höheren Konzentrationsbereich verschiebt, ist dies bei Portalvenen nicht zu sehen.

Die Autoren halten diese Puffer für die Aufrechterhaltung einer normalen Reaktivität und Spontanaktivität der Gefäße für wesentlich und empfehlen, ihnen gegenüber den oftmals verwendeten künstlichen Puffern (wie Tris, Hepes, Mops) mit ihren teilweise diversen Effekten auf die Reaktivität und die Kontraktilität, den Vorrang zu geben.

2.6. PHYSIOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN AN DER GLATTEN GEFÄSS-MUSKULATUR UNTER HYPERTONIE

2.6.1. Ionale Verhältnisse und Erregungs-Kontraktions-Kopplungsmechanismus

Nach JONES et al. (98, 99, 100, 101, 122, 201) stellen die *Veränderungen im Permeabilitätsverhalten* der Membranen die bedeutendsten Unterschiede zwischen normo- und spontan hypertensiven Ratten dar. Die Permeabilität ist bei SHR 1,2 bis 2 x so hoch wie bei WKY. Der Gleichgewichtsumsatz von Kalium, Natrium und Chlor ist bei unveränderter Ionenkonzentration erhöht. Dadurch bleibt das Gleichgewichtspotential aller Gefäße ähnlich.

Läßt man das Membranpotential außer acht (tonische Muskulatur > phasische Muskulatur), so scheint es, daß sich die Veränderung der Permeabilität unter Hypertonie ähnlich wie die Permeabilität der phasischen gegenüber der tonischen glatten Muskulatur verhält. Die Permeabilität ist in der phasischen Muskulatur für K^+ und Cl^- doppelt so hoch.

HERMSMEYER (87) glaubt, daß das bei normo- und spontan hypertensiven Ratten gleich hohe Membranpotential auf einen Anstieg der elektrogenen Komponente in den Gefäßmuskelzellen der Hochdrucktiere zurückzuführen ist. Da sich die intrazelluläre Na^+ -Konzentration während des hohen Umsatzes nicht wesentlich erhöht, muß bei hypertensiven Ratten wohl ein verstärkter aktiver Transport, welcher elektrogen ist, vorhanden sein.

FRIEDMAN et al. (60) können, aufgrund des schnelleren Wiederanstieges des Zellkaliums nach vorausgegangener Verminderung, am Gefäßsystem von Hochdrucktieren die Fähigkeit zu erhöhtem aktiven Transport nachweisen.

BLAUSTEIN (19) betont die Bedeutung eines Na-Ca-Gegentransportes für die intrazelluläre Ca^{++} -Regulation und damit für den Gefäßtonus. Er hält die vaskuläre Muskulatur für besonders empfindlich, um auf Veränderungen des Na^+ -elektrochemi-

schen Gradienten zu reagieren. Dies verdient bei dem an hypertensiven Gefäßen erhöhten Permeabilitätsverhalten der Membranen einige Beachtung.

Für den Erregungs-Kontraktions-Kopplungsmechanismus ist es sehr wesentlich, inwieweit die erhöhte Reaktivität der arteriellen Gefäße bei Hochdrucktieren eine veränderte Abhängigkeit von Ionen wie K^+ und Ca^{++} bzw. speziell einen Influx, Efflux oder aktiven Transport von Ca^{++} umfaßt (103).

Daß die Ca^{++} -Regulation auf der arteriellen Seite während Hypertonie Veränderungen unterliegt, beweisen die Untersuchungen mehrerer Autoren (100, 103, 164). In Aorten spontan hypertensiver Ratten kommt es bei Calciumentzug aus der extrazellulären Flüssigkeit, nach kürzerer Zeit als bei normotensiven Tieren, zu einem Sistieren der K^+ -induzierten Kontraktionen und zu einem schnelleren K^+ -Verlust der Muskelzellen.

Einige Experimente an arteriellen Gefäßen von renal-, DOCA- und spontan hypertensiven Ratten zeigen, daß bei ihnen die Ca^{++} -abhängige Membranstabilisation weniger ausgeprägt ist und die Calciumionen nicht so stark wie in den Präparaten der Kontrolltiere, durch die Muskelzellen zurückgehalten werden können. Andere Versuche hingegen widersprechen dem sehr deutlich und lassen schließen, daß bei Hochdrucktieren die in den Kontraktionsprozeß miteinbezogenen Calciumionen länger in den Gefäßmuskelzellen verweilen (103).

Schwierig ist derzeit noch die Beurteilung der Ca^{++} -Abhängigkeit der Katecholaminkontraktionen der Gefäße bei den verschiedenen Hypertonieformen. Einige Autoren (51, 52) sprechen von einer zunehmenden Kontraktionsantwort der hypertensiven Arterien und andere (37, 80, 183) wiederum sehen keine Unterschiede zu den Kontrolltieren.

MULVANY (131) weist an mesenterialen Widerstandsgefäßen von spontan hypertensiven Ratten eine stark erhöhte Noradrenalin-induzierte Ca^{++} -Permeabilität nach, wohingegen die K^+ -(potential)abhängige Ca^{++} -Permeabilität normal ist.

FOLKOW (56) spricht in diesem Zusammenhang von einem veränderten Calciumumsatz auf der arteriellen Seite des Gefäßsystems von Hochdrucktieren. Er sieht dies aber nicht als die Ursache der vaskulären Hyperreaktivität an.

SHIBATA und KUCHII (163) gelang es, einen leicht reduzierten Ca^{++} -Influx in der Aorta von spontan hypertensiven Ratten aufzuzeigen, der durch Noradrenalin nicht beeinflusst werden kann.

JONES (103) vermutet einen 'common pathway' an der Zellmembran, der sowohl Transmitter-Rezeptor-Interaktionen als auch Transduktionsmechanismen, Membrankanalselektivität und -leitfähigkeit umfaßt. Seiner Meinung nach sind die Effekte unter in vitro-Bedingungen während frühem Hochdruck bei renalem Ursprung auf nur kurzzeitig wirkende Hormone zurückzuführen. Die Hypertonie der DOCA- und spontan hypertensiven Ratten scheint allerdings durch stabilere Faktoren zustande zu kommen. Hierbei darf für den verstärkten Ionentransport der hohe Blutdruck nicht allein verantwortlich gemacht werden. JONES hält aus diesem Grund künftig weitreichende biophysikalische Untersuchungen für unbedingt erforderlich.

Inwieweit das venöse System in die hypertoniebedingten Veränderungen miteinbezogen ist oder selbst Anteil an der Entwicklung der Bluthochdruckerkrankung hat, läßt sich ebenfalls nicht absehen.

Viele Autoren (75, 183) berichten über eine Zunahme der maximalen Kontraktionskraft venöser Gefäße renal- und spontan hypertensiver Ratten gegenüber denen der Kontrolltiere.

GREENBERG und BOHR (75) sprechen von einer Zunahme der Spontanaktivität (Kontraktionskraft und -frequenz), wobei die Ca^{++} -Abhängigkeit der Noradrenalin- und K^{+} -Kontraktur bei Hochdruckratten nicht verändert sein soll.

Dies steht im Widerspruch zu den Resultaten von PEGRAM (146) und PANG (144), die die Fähigkeit der V. portae spontan hypertensiver Ratten nachweisen, auch noch bei subnormalen Ca^{++} -Konzentrationen ihre Kontraktionsantwort auf Noradre-

nalin länger aufrechtzuerhalten als die Präparate der normotensiven Tiere. Sie machen einen wirksameren Erregungs-Kontraktions-Kopplungsmechanismus u.a. verantwortlich für eine verstärkte Gefäßreaktion und strukturelle Wandveränderungen an venösen Gefäßen von spontan hypertensiven Ratten.

Für die funktionelle Rolle eines Na-Ca-Gegentransportes an der V.portae während Hypertonie fehlen derzeit noch entsprechende Beweise (103).

Die Tatsache, daß die Venen in den Prozeß der Bluthochdruck-erkrankung miteinbezogen sind, ist nach JONES (103) ein Anzeichen dafür, daß auch noch andere Faktoren als der hohe Blutdruck an der Gefäßmuskulatur mitwirken.

Interessant in diesem Zusammenhang sind auch Untersuchungen über den Anteil des ionisierten Calciums im Blut. WRIGHT und TORAASON (205) messen bei männlichen spontan hypertensiven Ratten eine Verminderung des Calciumionengehaltes und bei weiblichen Tieren ein geringeres Verhältnis von ionisiertem zu Gesamtcalcium. Ihrer Meinung nach könnte an Gefäßen spontan hypertensiver Ratten eine verstärkte Bindung oder Komplexbildung des endogenen ionisierten Calciums für dessen abnehmende Verfügbarkeit an anderen Assoziationsstellen verantwortlich sein.

2.6.2. Relaxationsmechanismus

Der Kontraktions-Relaxationsmechanismus ist in starkem Maße von der jeweils freien Ca^{++} -Konzentration abhängig. Ob und inwieweit der Relaxationsprozeß und damit die Umverteilung der intrazellulären Ca^{++} -Konzentration des Gefäßsystems spontan hypertensiver Ratten eine Änderung erfahren, bleibt derzeit noch unklar (114).

WEI et al. (197, 198) können bei Hochdrucktieren eine geringere ATP-abhängige Bindung von Ca^{++} an Mikrosomen nachweisen und messen dem eine Bedeutung für den Relaxationsprozeß bei.

JONES (103) zeigt, daß bei niedrigen extrazellulären Ca^{++} -Konzentrationen die ATP-abhängige Ca^{++} -Aufnahme durch die Zellmembran ansteigt. Bei hoher Ca^{++} -Konzentration (1 mmol/l) ist die passive Aufnahme reduziert. Dies weist auf eine schwächere Bindung von Calciumionen an die Membranfraktionen hin und macht die zunehmende Permeabilität der Zellmembran unter Hypertonie deutlich.

ARNER (8,9) stellt aufgrund geringerer cAMP-Werte in Arterien und Venen spontan hypertensiver Ratten die Hypothese einer reduzierten Adenylcyclase-Aktivität, welche zur Kontraktionszunahme führt, auf. Die Rolle des cAMP im normalen Kontraktions-Relaxationsmechanismus ist jedoch bis heute noch nicht vollständig geklärt (15, 169, 185).

2.7. ISOMETRISCHE MECHANISCHE SPONTANAKTIVITÄT DER V.POR-TAE NORMO- UND SPONTAN HYPERTENSIVER RATTEN

STRUBELT (182) stellt nach Inkubation der V.portae von konventionellen männlichen Wistarratten in 35°C warmer KREBS-Henseleitleitung und einer Vorspannung zwischen 0,3 und 0,5 x 10⁻² N eine Spontanaktivität mit durchschnittlich 2,72 Kontraktionen/min. fest. Die Kontraktionsdauer beträgt 6-8 Sekunden. Nur gelegentlich kommt es zur Aufsplitterung in 2-3 Einzelkontraktionen, wobei die erste Kontraktion stets die höchste Amplitude zeigt.

GREENBERG (75) verwendete für seine Untersuchungen nur eine Längshälfte der V.portae normo- und spontan hypertensiver Ratten und inkubierte sie bei 37,5°C oder Raumtemperatur in KREBS-Lösung mit einem CaCl_2 -Gehalt von 1,6 mmol/l und Ca-Disodium EDTA von 0,026 mmol/l. Bei einer passiven Vordehnung von 0,2 x 10⁻² N erhält er bei den spontan hypertensiven Tieren sowohl eine größere aktive Spannung als auch eine höhere Frequenz, verglichen mit den Präparaten normotensiver Ratten. Durch Blockade der adrenergen Neurone bzw. Rezeptor- oder 'reuptake pump'-Blockade kann er die Unterschiede zwi-

schen beiden Rattenarten aufheben und dadurch möglicherweise den humoralen und myogenen Ursprung der Spontanaktivität nachweisen.

Deutlich widersprüchlich hierzu sind die Ergebnisse von PEGRAM und LJUNG (146), welche die gesamte Pfortader unter $0,4 \times 10^{-2} \text{ N}$ Vordehnung in KREBS-Lösung bei 38°C inkubierten und bei einem CaCl_2 -Gehalt von $2,5 \text{ mmol/l}$ eine Kontraktionsfrequenz von $2,0/\text{min}$ erhalten. Deutliche Unterschiede zwischen den Gefäßen normo- und spontan hypertensiver Ratten können sie nicht feststellen.

2.8. BEEINFLUSSUNG DER SPONTANAKTIVITÄT DURCH PHYSIKALISCHE FAKTOREN

2.8.1. Passive Vordehnung

Der Einfluß der passiven Vordehnung auf die mechanische und elektrische Aktivität der glatten Muskulatur ist seit langem bekannt (91, 92, 95, 159, 181).

JOHANSSON (95) zeigt an der V.portae der Ratte, daß auf eine Zunahme der Dehnungsrate ein stufenweises Ansteigen der mechanischen und elektrischen Aktivität folgt. Durch Blockade der α - und β -Rezeptoren kann er die myogene Natur dieser Aktivitäten nachweisen. Der Autor betont, daß der Akzent mehr auf den dynamischen als auf den statischen Eigenschaften des Dehnungsreizes liegt.

SIGURDSON (166) stellt ebenfalls an Portalvenen von Ratten fest, daß sich die Fähigkeit des glatten Gefäßmuskels zur aktiven Verkürzung und eine myogene Kontraktionsantwort auf passive Dehnung nicht gegenseitig negativ beeinflussen. Bei sukzessiver Erhöhung der Dehnung kommt es zu einer entsprechenden Verstärkung der Spike-Aktivität pro burst und einem Ansteigen in der aktiven Kontraktionsamplitude. Burst-Frequenz und damit die Frequenz der mechanischen Aktivität bleiben hierbei relativ konstant. Nach Erreichen eines Gleichgewichtszustan-

des ist keine weitere Erhöhung der mechanischen Aktivität durch fortdauernde Steigerung der passiven Vordehnung mehr möglich (207).

2.8.2. Osmolarität der Inkubationslösung

Aufgrund der Untersuchungen von ARVILL (11) könnte man die V.portae der Ratte in ihren Reaktionen auf Osmolaritätsänderungen des extrazellulären Milieus mit einem Osmometer vergleichen. Eine geringgradige Osmolaritätssteigerung der normalen KREBS-Lösung (300 mosmol/l) um 40-80 mosmol/l führt zunächst zu einer Frequenz- und kurzfristigen Amplitudenabnahme der spontanen Kontraktionen. Während die Frequenz vermindert bleibt, kommt es schon nach wenigen Minuten (ca. 5 Minuten) zu einer Zunahme der Kontraktionskraft. Eine Hyperosmolarität von ca. 450 mosmol/l hat zunächst eine etwa 15-minütige vollständige Hemmung der Spontanaktivität zur Folge. Anschließend setzt eine Aktivität mit, gegenüber isotonischem Medium, erhöhten Amplituden und reduzierter Frequenz ein (5, 11).

JOHANSSON (94) und ARNER (8) erreichen durch die Verdopplung der Osmolarität (680 mosmol/l) und ANDERSSON (5) durch Erhöhung auf das 1,5- bis 3fache der normalen, ein völliges Sistieren der phasischen Aktivität unter gleichzeitiger Induktion einer steigenden tonischen Komponente.

Nach JONSSON (105) könnten für die Veränderungen bei Hyperosmolarität folgende Mechanismen verantwortlich sein:

- Hyperpolarisation der Zellmembran durch vorübergehenden intrazellulären K^+ -Anstieg infolge Abnahme des Zellvolumens.
- Verringerung des Verhältnisses der Na^+ - zur K^+ -Permeabilität
- Reduzierung der interzellulären Erregungsausbreitung durch Unterbrechung der Zellnexus

- Hemmung der elektromechanischen Kopplung, ebenfalls durch Unterbrechung der Zellnexus bedingt
- Hemmung der Aktomyosin-ATPase-Aktivität

McKINLEY (108) sieht die Frequenzänderungen in Zellvolumen- und Potentialänderungen begründet, wohingegen die Amplitudenschwankungen nicht darauf zurückzuführen sind.

HELLSTRAND und ARNER (8, 10) vertreten die Ansicht, daß eine hyperosmolare Lösung bei der V.portae der Ratte am kontraktiven System des Muskels angreift und dies Veränderungen am Verhalten der Querbrücken und/oder Filamente bedingt. Diese äußern sich in einer normalen oder reduzierten Querbrückenaktion, vereint mit einigen, dem Kontraktionsmechanismus entgegenwirkenden Faktoren. Trotz der Eingriffe in den Gesamtzellmetabolismus und deutlicher Veränderungen der dynamischen mechanischen Eigenschaften, die eine hypertone Lösung hervorruft, bleibt der energetische Aspekt der Querbrückenaktionen unbeeinflusst.

SIGURDSSON und JOHANSSON (165) zeigen, daß anisoosmolare Lösungen die quantitative Beziehung zwischen elektrischer und mechanischer Aktivität wie folgt verschieben:

Hypoosmolarität verstärkt die elektrische und mechanische Aktivität und reduziert die integrierte Kraft pro Aktionspotential, Hyperosmolarität hingegen hemmt die elektrische und mechanische Aktivität, steigert aber die integrierte Kraft pro Aktionspotential. Die beiden Autoren kommen zu dem Schluß, daß sowohl der negativ ionotrope Effekt einer Hypoosmolarität als auch der positiv ionotrope Effekt einer mäßigen Hyperosmolarität durch dieselben noch unbekannten zellulären Veränderungen, welche bei deutlicher Hyperosmolarität zu einer langsamen Kontraktur der Gefäße führen, verursacht werden und nicht auf elektrischen Membranvorgängen beruhen. Es steht somit noch eine Klärung der Effekte, die Veränderungen der Osmolarität am Erregungs-Kontraktions-Kopplungsprozeß bewirken, aus.

2.9. BEDEUTUNG DER CALCIUMANTAGONISTEN UND IHR EFFEKT AUF DAS GEFÄSSSYSTEM

Bisher werden folgende Mechanismen zur Erhöhung der intrazellulären Ca^{++} -Konzentration diskutiert:

- a) Passive Diffusion von Calciumionen längs eines Konzentrationsgradienten,
- b) Na^+ (oder andere Ionen) - Ca^{++} -Gegenaustauschmechanismus,
- c) spannungsabhängige ionenselektive Calciumkanäle.

Unter Calciumantagonisten versteht man Substanzen, die den langsamen, nach intrazellulär gerichteten Calciumstrom (c) des Aktionspotentials hemmen und dadurch den intrazellulären Calciumgehalt negativ beeinflussen. Eine andere Bezeichnung für derartig Ca^{++} -antagonistisch wirksame Substanzen lautet 'slow channel inhibitors' (136).

Allein hieraus resultiert ihr breites Wirkungsspektrum als antianginöse, antiarrhythmische, kardioprotektive und nicht zuletzt antihypertensive Pharmaka.

Die Calcium-Antagonisten lassen sich in zwei Gruppen einteilen:

Gruppe A - Wirksamkeit am Herzen zu 95 - 100 %, ohne Herabsetzung der Leitfähigkeit für Na- und Mg-Ionen, z.B. Verapamil, Nifedipin, Dilzem, D600 (Gallopamil), Niludipin, Nimodipin.

Gruppe B - Geringere Wirksamkeit als Gruppe A, zudem Einschränkung der schnellen Na^+ -Kanäle (Depolarisierung zu Beginn des Aktionspotentials) und Reduzierung der Mg^{++} -Leitfähigkeit (Mg^{++} -getragene Aktionspotentiale), z.B. Prenylamin, Fendilin, Tero-dilin, Perhexilin, Caroverin.

Nach NAYLER (136) scheinen beide Gruppen am Herzen die Mittlerfunktion der Ca-Ionen zwischen Membranerregung und Myofi-

brillenverkürzung spezifisch zu hemmen, ohne dabei den Erregungsprozeß (Aktionspotential) wesentlich zu beeinträchtigen. Ihre Funktion soll also auf einer elektromechanischen Entkopplung basieren. Durch die Erhöhung der Ca^{++} -Konzentration oder die Gabe von β -Sympathomimetika kann ihre Wirkung aufgehoben werden.

An der glatten Muskulatur hemmen die Calciumantagonisten neben den Kontraktionen auch die elektrische Erregung (Aktionspotential) der Membran (110, 155).

KÖLLING et al. (50, 111) untersuchten den Effekt steigender Nifedipin-Konzentrationen auf die elektrische und mechanische Spontanaktivität der V. portae des Meerschweinchens. Sie können durch niedrige Konzentrationen des spezifischen Ca-Antagonisten Nifedipin einen stimulierenden Effekt auf die elektrische Aktivität feststellen, der sich in einer Zunahme der Spikefrequenz äußert. Höhere Konzentrationen führen dagegen zu einer Abnahme der Frequenz, Amplitude, An- und Abstiegsgeschwindigkeit der Spikes, wobei diese Hemmwirkung des Nifedipins nur teilweise durch die Erhöhung der extrazellulären Calcium-Konzentration aufgehoben werden kann.

Die Calciumantagonisten schützen das Herz vor einer intrazellulären Ca^{++} -Überladung und somit vor einer Überschreitung der Ca^{++} -bindenden oder Ca^{++} -ausscheidenden Kapazitäten (einer ATP-Verarmung, einer Sauerstoffverbrauchserhöhung, einer Mitochondrienzerstörung), mit den Folgen wie Zelltod und Myokardnekrosen. Genau diese Zustände sind es, die normalerweise das Bild des ischämischen und hypoxischen Herzens verkomplizieren (55).

In der glatten Gefäßmuskulatur spielt die Calciumüberladung eine sehr ähnliche pathogenetische Rolle wie am Herzen. Sie kann hier zu einer Nekrotisierung und Calcinose der arteriellen Media führen.

Ein derartiger Prozeß entwickelt sich als Arteriosklerose beim alternden Menschen und läßt sich im Tierexperiment bei hypertensiven und diabetischen Ratten sowie nach hohen Dosen Vitamin D_3 erzeugen.

FLECKENSTEIN (54) kann in allen diesen Fällen durch Behandlung mit Calciumantagonisten (Verapamil, Diltzem, Nifedipin) eine Ca^{++} -Überladung der Gefäße verhindern.

Hier eröffnen sich also interessante neue Perspektiven, die progressive Calcinose im fortgeschrittenen Alter, welche den wichtigsten koronaren Risikofaktor darstellt, zu bekämpfen. Es scheint nämlich, daß, was die Pathogenese der Arteriosklerose betrifft, die vaskuläre Calcinose eine ebenso wichtige Rolle spielt wie die Lipid-Akkumulation.

Die Calciumantagonisten reduzieren durch ihre Aktivitäts- und Sympathikusreaktivitäts-Hemmung der präkapillären Gefäße die Nachlast, hauptsächlich aber durch die Hemmung der venösen Kapazitätsgefäße die Vorlast des Herzens und zeigen damit antihypertensive Eigenschaften (189).

Bereits 1/3 bis 1/10 der Dosis, welche am Herzen zu einer elektromechanischen Entkopplung führt, ist nach FLECKENSTEIN (53) ausreichend, um bei systemischer Anwendung eine Vasodilatation vieler arterieller Gefäße herbeizuführen. Hier stehen also die vaskulären Reaktionen im Vordergrund.

VANHOUTTE (189) kann an der V. portae der Ratte durch $1,2 \times 10^{-7}$ mol/l Nifedipin bzw. $3,2 \times 10^{-7}$ mol/l Verapamil eine vollständige Hemmung der Spontanaktivität erreichen. KÖLLING et al. (111, 160) stellen durch niedrige Nifedipinkonzentrationen (1×10^{-9} bis 3×10^{-9} mol/l) an der V. portae des Meerschweinchens eine Stimulierung der phasischen Aktivität, jedoch ohne tonische Aktivierung, fest. Höhere Nifedipindosen haben einen allgemeinen Hemmeffekt bis hin zum vollständigen Sistieren der Spontanaktivität bei 1×10^{-7} mol/l.

ZELIS (206) berichtet von einem durch Diltiazem erhöhten, Verapamil reduzierten und Nifedipin unbeeinflussten Sauerstoffverbrauch des glatten Gefäßmuskels der Kaninchenaorta. Den Diltzemeffekt kann er nur zum Teil mit einer Stimulation der Na-K-Pumpe im Sarkolemm erklären. Rückschlüsse hiervon auf seine vasodilatorische Wirkung sind noch nicht zu ziehen.

Während Verapamil und D600 auch die Kinetik der Ca^{++} -Membrankanäle durch die Reduzierung ihrer 'recovery-rate' beeinflussen, ist dies durch Nifedipin nicht der Fall (136).

Der normale Ablauf des Membrankanalzyklus stellt sich wie folgt dar: 'resting $\rightarrow$ open $\rightarrow$ inactive $\rightarrow$ refractare $\rightarrow$ resting' (36).

NGHIEM (137) weist eine deutliche Hemmwirkung des D600 auf die Noradrenalin- und KCl-induzierten Reaktionen von arteriellen Gefäßen (Aorta, Carotis, Eingeweidearterien) hypertensiver Ratten in Ca^{++} -freier Lösung nach. Die normotensiven Gefäße zeigen sich gegenüber der D600-Hemmung resistenter. Allen drei Calciumantagonisten (Verapamil, Diltzem, Nifedipin) gemeinsam ist die Fähigkeit, an jungen spontan hypertensiven Ratten die Ausbildung des Bluthochdrucks zu unterbinden und eine manifeste Hypertonie zu normalisieren (55).

2.10. WIRKUNGSWEISE DER VASODILATORISCHEN SUBSTANZ NAFTIDROFURYL UND DES DIURETIKUMS FUROSEMID AN DER GLATTEN GEFÄSSMUSKULATUR

Im Gegensatz zu den vasoaktiven Substanzen Verapamil, Diltzem und Nifedipin, deren dilatorische Potenz sich durch einen Calciumantagonismus erklären läßt und durch Erhöhung der extrazellulären Ca^{++} -Konzentration aufgehoben werden kann, wirkt Naftidrofuryl über noch nicht näher differenzierte fremde Mechanismen.

Das Pharmakon ist vor allem herzfern, in der Peripherie, und zwar an Arterien vom muskulären Typ stärker wirksam (30).

Die Bedeutung der Diuretika in der modernen Hochdrucktherapie und die bestehende Unklarheit der Wirkungsmechanismen, auf denen ihr antihypertensiver Effekt beruht, waren für uns Grund genug, einen Vertreter aus dieser Gruppe in die Untersuchungen an der V. portae spontan hypertensiver Ratten mit einzubeziehen.

DEETJEN (41) bezeichnet die Diuretika als Substanzen, die den transtubulären Transport von Salzen und Wasser entweder durch Blockierung aktiver Ionenpumpen oder durch Erschwerung der Ionen- und/oder Wasserpermeabilität hemmen. Als nephrotrope Drogen erreichen sie erst in der Tubulusflüssigkeit eine wirksame Konzentration, während überall sonst im Organismus die Konzentration unter der Wirkungsschwelle auf die Ionenpumpen bleibt. "Der dicke aufsteigende Schleifenschenkel der Henle-Schleife ist die Schlüsselstelle der Diuretikawirkung. Die hier lokalisierte NaCl-Pumpe ist der Motor der Gegenstromkonzentrierung. Ihre Hemmung lähmt nicht nur den Prozeß der Harnkonzentrierung, sondern verringert auch die Volumenresorption im absteigenden Schenkel der Henle-Schleife." Bei essentiell hypertensiven Patienten wird ein Defekt des Natriummetabolismus angenommen, der sich oftmals in Form eines erhöhten intrazellulären Natriumgehaltes äußert (21). Eine weitere bedeutende Rolle könnte ein veränderter humoraler Faktor spielen, das Natriuretische Hormon (191). Dieses Hormon führt normalerweise zu einer Hemmung der Natriumpumpen in den Tubuluszellen, sympathischen Neuronen und glatten Muskelzellen. Dies hat eine erhöhte intrazelluläre Natriumkonzentration zur Folge. Ein dadurch bedingter verstärkter Na-Ca-Gegenaustausch ermöglicht eine erhöhte intrazelluläre Calciumionenkonzentration und damit Zunahme des Gefäßmuskeltonus. BLAUSTEIN (21) sieht also die antihypertensive Wirkung von Diuretika in einer durch Natriurese und Diurese kompensatorisch verminderten Sekretion des Natriuretischen Hormons mit der Folge der Abnahme des peripheren Widerstandes der Gefäße und einer Reduzierung des Blutdruckes.

Nach DISTLER (47) ist für die Drucksenkung, besonders in der Initialphase, die renale Elimination von Natrium und Wasser mit Verminderung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens ausschlaggebend. Unter längerfristiger Diuretikatherapie jedoch nimmt das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen wieder zu, bei dennoch bleibendem antihypertensivem Effekt. Hier läßt sich also die Drucksenkung nicht mehr ohne weiteres mit einer Natrium- und Volumendepletion erklären.

DISTLER untersuchte verschiedene Diuretika an der Rattenaorta. Er sieht unter dem Einfluß von Furosemid (Lasix^R) eine konzentrationsabhängige Zunahme des intrazellulären Natrium- und Kaliumgehaltes, während andere Diuretika, wie z.B. Hydrochlorothiazid und Clopamid eine Reduzierung hervorrufen. Alle Substanzen haben keinerlei Auswirkungen auf den Wassergehalt.

Der Autor spricht von einer möglicherweise unterschiedlichen Beeinflussung aktiver Transportmechanismen oder auch der Kationenbindungsfähigkeit der Membranmucopolysaccharide durch verschiedene Diuretika.

Allen Diuretika gemeinsam ist die Abnahme der Gefäßreagibilität gegenüber Noradrenalin.

DISTLER kommt zu dem Schluß, daß eine systemische Beziehung zwischen Elektrolytveränderungen und einer Abnahme der Gefäßreagibilität unter Diuretikaeinfluß nicht zu bestehen scheint.

BIAMINO (16) betont, daß die positive Wirkung der Diuretika bei Behandlung der akuten Myokardinsuffizienz nicht allein auf die Diuresesteigerung, sondern auch auf die Senkung der Vorlast des Herzens, als Folge einer venösen Dilatation, zurückzuführen ist.

Eine Verminderung der Nachlast des Herzens, basierend auf einem reduzierten peripheren arteriellen Widerstand, kann der Autor an Noradrenalin bzw. Kaliumchlorid-stimulierten Rattenaorten durch die Schleifendiuretika Bumetanide, Piretanide und Etacrynsäure erzielen. Furosemid zeigt hierbei erst ab Konzentrationen von $3-4 \times 10^{-3}$ mol/l, die für in vivo-Verhältnisse bedeutungslos scheinen, eine schwache Relaxationswirkung.

An der V. portae der Ratte (inkubiert in KREBS-Lösung, pH = 7,3, Temp. = 37°C, Vorspannung = 500 dyn) bewirkt Furosemid ab einer Konzentration von 2×10^{-5} mol/l eine stetige Abnahme der integrierten mechanischen Spannung, wobei die Frequenz nur unwesentlich vermindert wird. Durch 2×10^{-4} mol/l Furo-

semid erzielt BIAMINO eine Abnahme der initialen Gefäßspannung um 50 %. Seine intrazellulären Messungen ergeben eindeutig, daß die relaxierende Wirkung dieser Substanz auf eine Verschlechterung der Erregungsüberleitung sowie auf eine Abnahme der Entladungsfrequenz der einzelnen Spikes in den Salven zurückzuführen ist. Höhere Furosemidkonzentrationen (35 bzw. 100 mg/l) haben zusätzlich eine Verkürzung der Dauer der Entladungszeit, mit einer deutlich festzustellenden Abnahme der Kontraktionsamplitude, zur Folge.

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1. PRÄPARATE

Die Untersuchungen wurden an der isolierten V. portae normotensiver und genetisch spontan hypertensiver männlicher spezifisch pathogenfreier Wistar Kyoto Ratten der Dr. Ivanovas Gesellschaft Kisslegg durchgeführt.

Wir verwendeten also Tiere aus ein und demselben Stamm, da sich - wie die Ergebnisse vieler Autoren zeigen - normo- und hypertensive Ratten unterschiedlicher Stämme nur sehr schwer miteinander vergleichen lassen.

Die Tiere hatten ein Körpergewicht von ca. 250 - 300 g. Der systolische Blutdruck betrug bei den normotensiven Kontrolltieren etwa 125 mm Hg und bei den hypertensiven Ratten ungefähr 155 - 190 mm Hg.

Die spontan hypertensiven Tiere zeigen im Alter von etwa 5 Wochen einen beginnenden Bluthochdruck. Die Hypertonie manifestiert sich mit der 7. Lebenswoche.

Die Tötung der Ratten erfolgte durch Dekapitation.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle wurde die V. portae vom Ansatz der Leberpforte aus über eine Länge von 1,5 cm von Bindegewebe und Fettgewebe sauber freipräpariert, an beiden Enden mit Seidenfaden abgebunden und entfernt. Während dieses Vorgehens wurde die Pfortader durch ständiges Befeuchten mit KREBS-Lösung vor Austrocknung geschützt. Das Präparat wurde anschließend in das mit 37°C temperierter KREBS-Lösung gefüllte Inkubationsgefäß gebracht und an dessen Halterung und der des induktiven Kraftaufnehmers durch die Seidenfäden fixiert.

3.2. MESSANORDNUNG ZUR ISOMETRISCHEN KRAFTAUFNAHME

Die isometrische Kraftmessung erfolgte mit Wägezellen (HBM-Kraftaufnehmer, Typ Q 11, 50 g = 16 mV/V), die an eine Versorgungs- und Meßverstärkereinheit (MG 3172, HBM = Höttinger

Baldwin Meßtechnik GmbH Darmstadt) angeschlossen waren. Die Ausgangssignale dieser Einheit wurden auf einen Rikadenki 3-Kanal-Direktschreiber aufgezeichnet.

Vor jedem Versuchsbeginn erfolgte die Eichung der Meßeinheiten mittels Eichgewichten.

Die Verwendung zweier Organbäder, Kraftmessungsanlagen und Schreiber ermöglichte ein gleichzeitiges Arbeiten mit 6 Venenpräparaten. In jedem der Inkubationsmedien wurde stets mindestens ein normotensives Präparat neben den Gefäßen hypertensiver Tiere eingespannt. Das doppelwandige Inkubationsgefäß faßte ein Volumen von 150 ml. Durch umlaufend thermostatisiertes Wasser wurde ein Konstanthalten der Temperatur im Organbad von $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ garantiert. Auch Austausch- und Testlösungen wurden mittels Wärmeaustauscher auf die Inkubationstemperatur vorgewärmt. Die Inkubationslösungen wurden kontinuierlich mit Carbogen (O_2 - 95%, CO_2 - 5%) durchperlt. Der pH-Wert lag bei $7,3 \pm 0,1$.

Definition der Isometrischen Kraft:

Sie wird als spontane bzw. induzierte Änderung der Kraft in 10^{-2} N nach einer definierten Ruhedehnung der Präparate gemessen.

Als phasisch wird sie bezeichnet, wenn ihre Änderung in kurzen Zeitabständen mit dazwischenliegender Relaxation erfolgt. Treten diese phasischen Kraftänderungen in einer gewissen Folge auf, so werden sie als rhythmisch bezeichnet. Als tonisch wird sie bezeichnet, wenn der Kraftänderung keine Relaxierung folgt, sondern ein erhöhter Tonus über längere Zeit bestehen bleibt.

Die in das Organbad eingebrachten und in der Meßanordnung fixierten Präparate wurden mit 1×10^{-2} N vorgedehnt. Der aufgrund der viskös-elastischen Eigenschaft der glatten Gefäßmuskulatur folgende initiale Spannungsabfall wurde durch Nachjustierung ausgeglichen.

Nach einer Äquilibrationsdauer von etwa einer Stunde war eine Stabilisierung der tonischen und phasischen mechanischen Spontanaktivität der V.portae erreicht, so daß mit den Untersuchungen begonnen werden konnte.

Die Versuchsdauer schwankte zwischen 2 und 10 Stunden. Temperatur, pH-Wert und ionale Zusammensetzung der Inkubationslösung wurden in regelmäßigen Abständen überprüft.

3.3. LÖSUNGEN

<u>KREBS-Lösung</u>	NaCl	120,9 mmol/l
	NaHCO ₃	14,4 mmol/l
	NaH ₂ PO ₄	1,2 mmol/l
	KCl	5,9 mmol/l
	MgCl ₂	1,2 mmol/l
	CaCl ₂	2,5 mmol/l
	Glukose	11,5 mmol/l

Ca-2,5-Lösung

(Natrium-freie KREBS-Lösung)	KHCO ₃	5,9 mmol/l
	MgCl ₂	1,2 mmol/l
	CaCl ₂	2,5 mmol/l
	Glukose	11,5 mmol/l
	Saccharose	276,6 mmol/l

Ersatz von Natriumchlorid durch Saccharose

<u>Lösung A</u>	KHCO ₃	5,9 mmol/l	
	MgCl ₂	1,2 mmol/l	
	CaCl ₂	2,5 mmol/l	
	Glukose	11,5 mmol/l	
			+ NaCl 136,5 mmol/l
<u>Lösung B</u>	wie Lösung A, aber		
			+ NaCl 81,9 mmol/l
			+ Saccharose 109,2 mmol/l

Lösung_C wie Lösung A, aber
+ NaCl 45,5 mmol/l
+ Saccharose 182,0 mmol/l

Lösung_D wie Lösung A, aber
+ NaCl 13,6 mmol/l
+ Saccharose 245,8 mmol/l

Lösung_E wie Lösung A, aber
+ NaCl 4,5 mmol/l
+ Saccharose 264,0 mmol/l

Lösung F wie Lösung A, aber

	+ NaCl 0,0 mmol/l
	+ Saccharose 273,0 mmol/l

Ersatz von Natriumchlorid durch Saccharose unter Beibehaltung der normalen NaHCO_3 - und NaH_2PO_4 -Konzentrationen

<u>Lösung A</u>	NaHCO ₃	14,4 mmol/l
	NaH ₂ PO ₄	1,2 mmol/l
	KCl	5,9 mmol/l
	MgCl ₂	1,2 mmol/l
	CaCl ₂	2,5 mmol/l
	Glukose	11,5 mmol/l
		+ NaCl 66,3 mmol/l
		+ Saccharose 102,2 mmol/l

Lösung_B wie Lösung A, aber
+ NaCl 29,9 mmol/l
+ Saccharose 182,0 mmol/l

Lösung_C NaHCO_3 8,5 mmol/l
 NaH_2PO_4 1,2 mmol/l
 KHCO_3 5,9 mmol/l
 MgCl_2 1,2 mmol/l
 CaCl_2 2,5 mmol/l
 Glukose 11,5 mmol/l
 + NaCl 0,0 mmol/l
 + Saccharose 253,6 mmol/l

Ersatz von Natriumchlorid durch Cholinchlorid

Lösung_A KHCO_3 5,9 mmol/l
 MgCl_2 1,2 mmol/l
 CaCl_2 2,5 mmol/l
 Glukose 11,5 mmol/l
 + NaCl 136,5 mmol/l

Lösung_B wie Lösung A, aber
 + NaCl 81,9 mmol/l
 + Cholinchlorid 54,6 mmol/l

Lösung_C wie Lösung A, aber
 + NaCl 45,5 mmol/l
 + Cholinchlorid 91,0 mmol/l

Lösung_D wie Lösung A, aber
 + NaCl 13,6 mmol/l
 + Cholinchlorid 122,9 mmol/l

Lösung_E wie Lösung A, aber
 + NaCl 4,5 mmol/l
 + Cholinchlorid 132,0 mmol/l

Lösung_F wie Lösung A, aber
 + NaCl 0,0 mmol/l
 + Cholinchlorid 136,5 mmol/l

Unterschiedliche Calcium- und Natriumionenkonzentrationen
bei konstantem Ca/Na-Quotienten

Lösung_A KCl 5,9 mmol/l
 MgCl₂ 1,2 mmol/l
 Glukose 11,5 mmol/l
 + NaH₂PO₄ 1,2 mmol/l
 + NaHCO₃ 12,4 mmol/l
 + Saccharose 245,8 mmol/l
 + CaCl₂ 0,25 mmol/l

Lösung_B wie Lösung A, aber
 + NaH₂PO₄ 1,2 mmol/l
 + NaHCO₃ 14,4 mmol/l
 + NaCl 29,9 mmol
 + Saccharose 182,0 mmol/l
 + CaCl₂ 0,83 mmol/l

Lösung_C wie Lösung A, aber
 + NaH₂PO₄ 1,2 mmol/l
 + NaHCO₃ 14,4 mmol/l
 + NaCl 66,3 mmol/l
 + Saccharose 109,2 mmol/l
 + CaCl₂ 1,5 mmol/l

Hyperosmolare Lösungen

In einigen Versuchen wurden hyperosmolare Lösungen verwendet. Diese wurden durch Zugabe von Saccharose zu der Standard-KREBS-Lösung hergestellt. Die Addition von 50 g Saccharose pro Liter bewirkt eine Erhöhung der Osmolarität um 146 mosmol/l.

3.4. SUBSTANZEN

Äthanol absolut Äthylalkohol

E. Merck, Darmstadt

MG 46

Noradrenalin Noradrenalinhydrochlorid, Arterenol^R

Hoechst AG, Frankfurt a.M.

MG 169,18

Adrenalin Epinephrinhydrochlorid, Suprarenin^R

Hoechst AG, Frankfurt a.M.

MG 183,21

Phentolamin Phentolaminmethansulfonat, Regitin^R

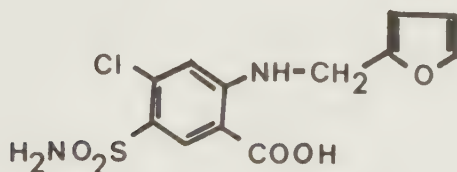
Ciba-Geigy, Wehr/Baden

MG 377,5

Furosemid Lasix^R

Hoechst AG, Frankfurt a.M.

MG 326

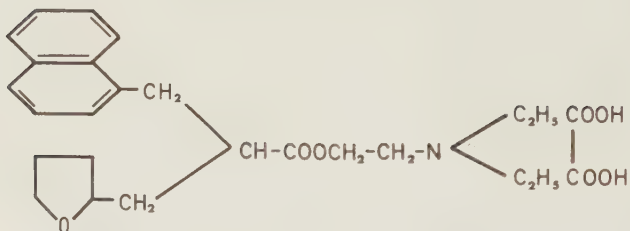


Naftidrofuryl

Naftidrofurylhydrogenoxalat, Dusodril^R

Lipha GmbH, Essen

MG 473,54

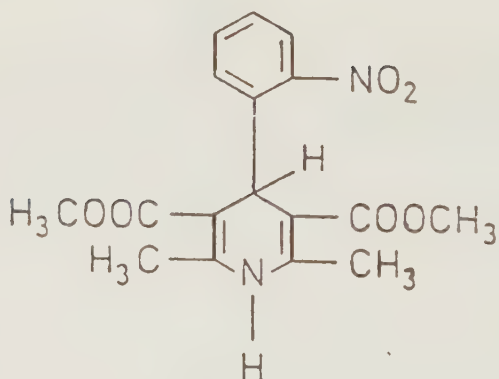


Nifedipin

Bay a 1040, Adalat^R

Bayer AG, Leverkusen

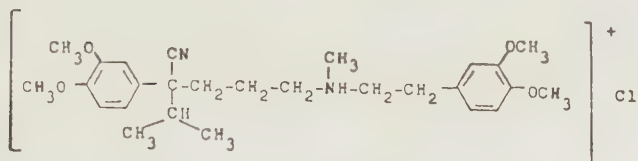
MG 346



Verapamil Verapamilhydrochlorid, Isoptin^R

Knoll AG, Ludwigshafen/Rhein

MG 491,08

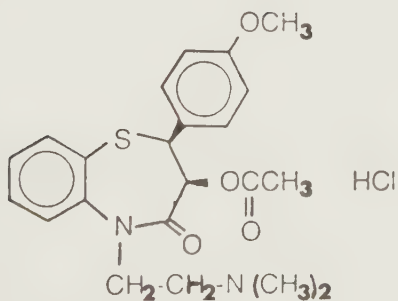


Diltiazem

Dilzem^R

Gödecke AG, Freiburg

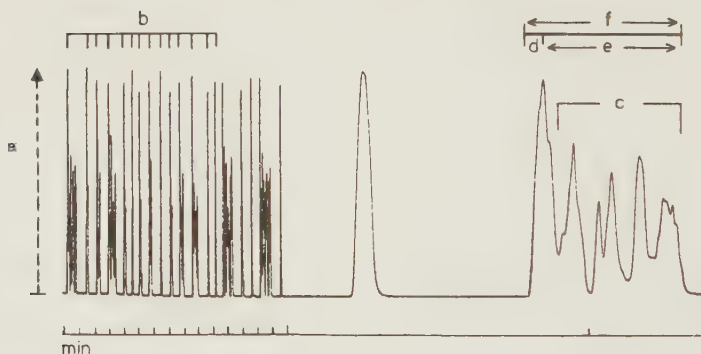
MG 450,99



3.5. DARSTELLUNG UND AUSWERTUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE

Die Darstellung der Versuchsergebnisse erfolgt entweder in Form von Originalregistrierungen oder tabellarisch. Zu jeder Fragestellung wurden mindestens 6 Untersuchungen an Einzelpräparaten der V.portae normo- und spontan hypertensiver Ratten durchgeführt.

Die Parameter der isometrischen mechanischen Spontanaktivität wurden nach folgendem Schema abgelesen:



- a = Kontraktionskraft, Amplitude der Einzelkontraktionskomplexe
- b = Kontraktionsfrequenz pro 10 Minuten
- c = Fluktuationen eines Einzelkontraktionskomplexes
- d = Zeitdauer bis zum Erreichen des Amplitudenmaximums eines Einzelkontraktionskomplexes
- e = Zeitdauer vom Amplitudenmaximum bis zur Relaxation eines Einzelkontraktionskomplexes
- f = Zeitdauer eines Einzelkontraktionskomplexes

Hierbei bedienten wir uns der Übersicht halber verschiedener Schreibgeschwindigkeiten. Man konnte Millimeterwerte abmessen und diese auf Sekunden bzw. Minuten umrechnen. Die Höhen (Amplituden) der phasischen und tonischen Kontraktionen wurden ebenfalls in Millimetern gemessen und in Newton bzw. Prozent zur Norm umgerechnet.

In den Abbildungen sind die Präparate spontan hypertensiver Ratten mit (H) gekennzeichnet.

4. ERGEBNISSE

4.1. ABHÄNGIGKEIT DER ISOMETRISCHEN MECHANISCHEN SPONTANAKTIVITÄT DER ISOLIERTEN VENA PORTAE NORMO- UND SPONTAN HYPERTENSIVER RATTEN VON VERSCHIEDENEN INKUBATIONSBEDINGUNGEN

4.1.1. Mechanische Spontanaktivität der V.portae der Ratte in normaler KREBS-Lösung

Abbildung 1 zeigt Originalregistrierungen relativ typischer mechanischer Spontanaktivitäten von jeweils drei verschiedenen Präparaten der isolierten V.portae normo- und hypertensiver Ratten. Es ist deutlich zu erkennen, daß die mechanische Spontanaktivität einer gewissen Rhythmizität unterliegt. Das rhythmisch modulierte Aktivitätsverhalten besteht aus vielgestaltigen, einem Grundtonus überlagerten, phasischen Kontraktionskomplexen, die sowohl an ein und demselben, als auch an verschiedenen Präparaten, in Dauer, Frequenz sowie Amplitudenhöhe der Einzelkontraktionskomplexe und der darin enthaltenen mehrgipfligen phasischen Fluktuationen große Variabilität zeigen. Als Fluktuationen bezeichnen wir Spannungsänderungen im Verlaufe eines Kontraktionskomplexes. Sie treten vorwiegend nach dem Erreichen der maximalen Kontraktionskraft auf und geben dem Kontraktionskomplex eine mehrgipflige Form. Wie aus den Registrierungen in unterschiedlicher Schreibgeschwindigkeit ersichtlich wird, zeigen die Präparate der V.portae im Gesamtmuster der mechanischen Spontanaktivität weitgehende Uniformität für normo- und hypertensive Tiere. Dieses typische Bild der mechanischen Spontanaktivität bleibt unter Standardbedingungen über viele Stunden hinweg unverändert bestehen.

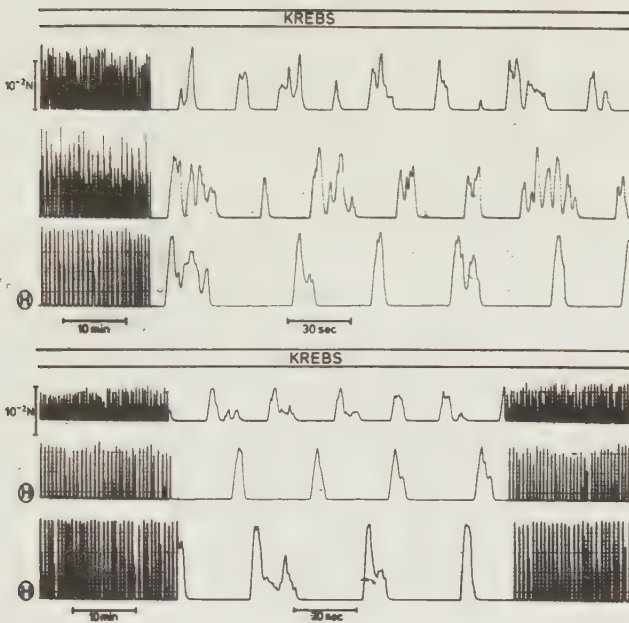


Abb. 1: Originalregistrierungen der isometrischen mechanischen Spontanaktivität von jeweils drei Präparaten der isolierten V. portae normotensiver und spontan hypertensiver (H) Ratten in normaler KREBS-Lösung bei unterschiedlicher Schreibgeschwindigkeit.

Die Unterschiede in der mechanischen Spontanaktivität der Gefäße normo- und hypertensiver Tiere werden aus den Daten der Tabelle 1 deutlich.

Tabelle 1

	W K Y		S H R	
	$\bar{x}$	s (n)	$\bar{x}$	s (n)
Kontraktionsfrequenz/Minute	1,976	0,37 (50)	1,418	0,35 (33)
Kontraktionskraft (Amplitude) eines Einzelkontraktionskomplexes ($N \times 10^{-2}$)	0,940	0,34 (50)	1,276	0,29 (33)
Anzahl der Fluktuationen eines Einzelkontraktionskomplexes ($\geq 0,1 \times 10^{-2}N$)	1,692	0,73 (25)	1,000	0,57 (32)
Zeitdauer (sec.) eines Einzelkontraktionskomplexes	11,070	3,14 (25)	12,530	3,37 (32)
Zeitdauer bis zum Erreichen des Amplitudenmaximums eines Einzelkontraktionskomplexes	3,800	0,28 (25)	3,740	0,13 (32)
Zeitdauer vom Amplitudenmaximum bis zur Relaxation eines Einzelkontraktionskomplexes	7,270	2,66 (25)	8,790	3,14 (32)

$\bar{x}$ = arithmetischer Mittelwert

s = Standardabweichung

(n) = Anzahl der Meßdaten

Es ist zu erkennen, daß die normotensiven Präparate eine nahezu 40 % höhere Kontraktionsfrequenz und eine weitaus größere Anzahl an Fluktuationen pro Einzelkontraktionskomplex besitzen. Die Kontraktionskraft, ausgedrückt durch die maximale Amplitudenhöhe des Kontraktionskomplexes, des hypertensiven Gefäßes übertrifft die des normotensiven um etwa 27%. Im Zeitverlauf (Dauer) der Einzelkontraktionskomplexe der Portalvenenpräparate spontan hypertensiver Tiere ist ein um ca. 13 % höherer Wert gegenüber dem der normotensiven Kontrolltiere zu vermerken. Da die Zeitdauer bis zum Erreichen des Amplitudenmaximums für beide Gefäße etwa die gleiche ist, kommt der Unterschied durch die schnellere Relaxationsfähigkeit des normotensiven Präparates, nach Erreichen der maximalen Kontraktionskraft, zustande. Inwieweit die mechanische Spontanaktivität der V. portae gewissen Änderungen durch verschiedene Faktoren unterliegt, zeigen die weiteren Untersuchungen über den Einfluß der passiven Vordehnung und der Änderung der Osmolarität.

4.1.2. Einfluß der passiven Vordehnung (Vorspannung) auf die mechanische Spontanaktivität der V. portae der Ratte

Abbildung 2 zeigt den Effekt einer schrittweisen Erhöhung der Vorspannung von $0,2$ bis 1×10^{-2} N in fortlaufender Originalregistrierung. Nach Einstellung der Vordehnung auf $0,2 \times 10^{-2}$ N bewirkt das Hinzufügen der normalen Ca^{++} -Konzentration ($2,5 \text{ mmol/l}$) zu einer Ca^{++} -freien KREBS-Lösung das Auftreten einer Spontanaktivität an der V. portae.

Die Kontraktionskomplexe haben bei Präparaten der normo- und hypertensiven Ratten eine Amplitudenhöhe von etwa 50 % bzw. 20% der Werte bei 1×10^{-2} N und zeigen noch stark reduziertes Fluktuationsverhalten. Die Steigerung der Vordehnung auf $0,4 \times 10^{-2}$ N hat am hypertensiven Gefäß eine starke Amplitudenzunahme auf etwa 60 % des Wertes bei 1×10^{-2} N zur Folge,

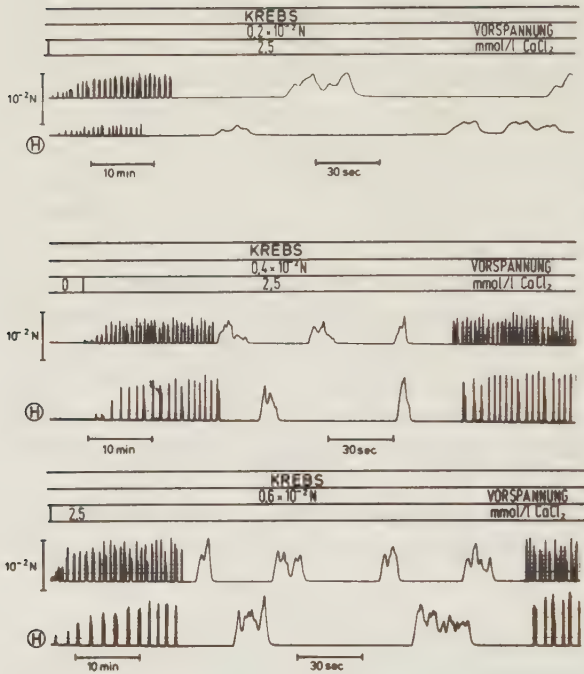


Abb. 2, Teil 1; Originalregistrierung des Effektes einer schrittweisen Erhöhung der Vorspannung von $0,2$ bis $0,6 \times 10^{-2}$ N auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten *V. portae*.

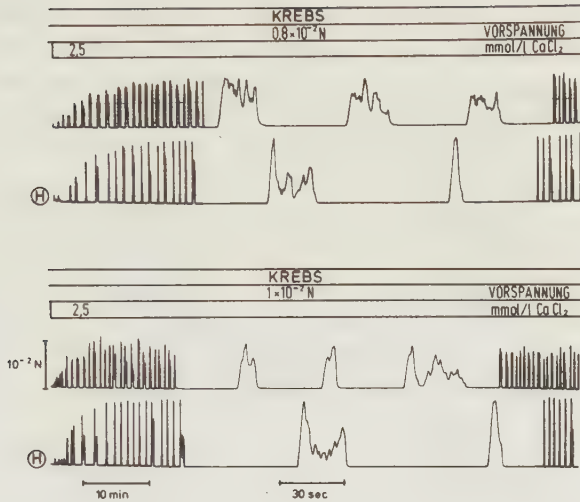


Abb. 2, Teil 2: Originalregistrierung des Effektes einer schrittweisen Erhöhung der Vorspannung von $0,8$ bis 1×10^{-2} N auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten V. portae.

erhöht aber die Kontraktionskraft am normotensiven Präparat nur geringfügig. Die weitere Zunahme der passiven Vorspannung auf $0,6$ -, $0,8$ - und 1×10^{-2} N führt an allen Präparaten allmählich zu einer Spontanaktivität mit maximaler Kontraktionskraft und Fluktuation in den Einzelkontraktionskomplexen. Auffallend ist, daß die Kontraktionsfrequenz während des gesamten Versuches an allen Portalvenenpräparaten kaum Veränderungen unterliegt.

Den Einfluß einer weiteren Erhöhung der passiven Vordehnung bis auf 5×10^{-2} N zeigt Abbildung 3. Hier kommt ein markanter Unterschied zwischen normo- und hypertensiven Präparaten heraus. Während die stufenweise Steigerung der Vorspannung die Kontraktionsamplituden am hypertensiven Gefäß kaum verändert, nimmt die Kontraktionskraft am normotensiven Präparat stetig ab. Eine Vordehnung von 2×10^{-2} N und mehr reduziert hier die Amplituden auf 60 % bis 50 % des Ausgangswertes. Die Frequenz verringert sich am hypertensiven Gefäß durch $1,5 \times 10^{-2}$ N Vorspannung auf 70 % und behält im weiteren Versuchsablauf diesen Wert bei, während sie am Präparat des normotensiven Tieres erst ab 2×10^{-2} N passiver Vordehnung nur um ca. 10 % reduziert werden kann.

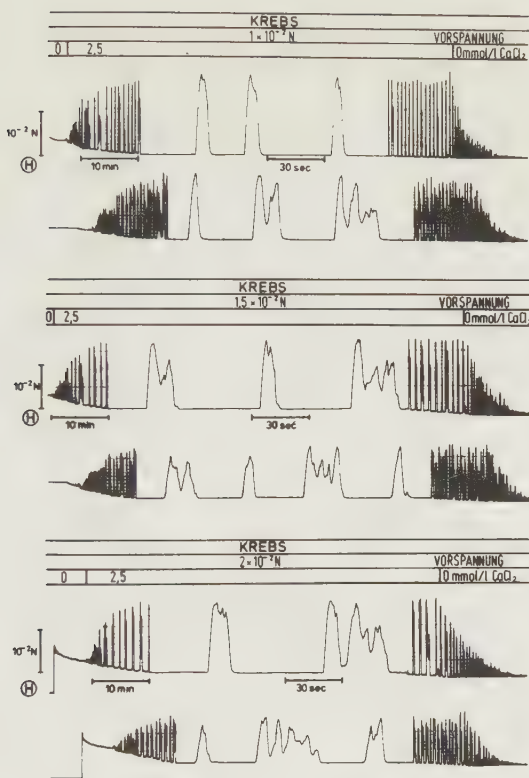


Abb. 3, Teil 1: Originalregistrierung des Effektes einer schrittweisen Erhöhung der Vorspannung von 1 bis $2 \times 10^{-2} \text{ N}$ auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten *V. por-tae*.

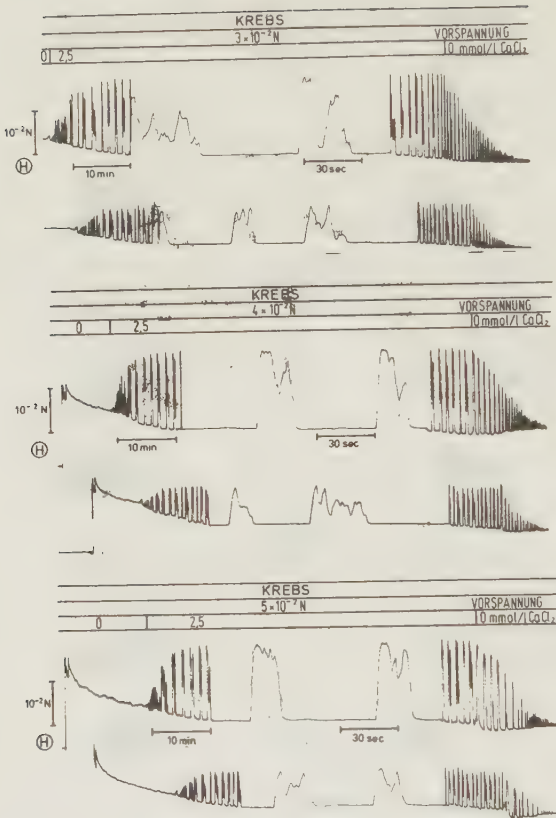


Abb. 3, Teil 2: Originalregistrierung des Effektes einer schrittweisen Erhöhung der Vorspannung von 3 bis 5×10^{-2} N auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten V. poratae.

Welche Rolle neben kontraktile und elastische Eigenschaften eine dritte Komponente, nämlich die Plastizität spielt, läßt sich durch eine hohe passive Vordehnung (ab 1×10^{-2} N) deutlich zum Ausdruck bringen. Plastizität ist die Fähigkeit des Muskels, nach Einstellung der jeweiligen passiven Vorspannung an der isometrischen Meßeinheit, mit einer schnellen kurzzeitigen Spannungszunahme zu reagieren, die bald rasch und dann zunehmend langsamer abnimmt, bis ein neues Spannungsgleichgewicht erreicht ist. Die Zeitdauer bis zur Einstellung dieses Gleichgewichtes beträgt an allen Präparaten zwischen 10 und 25 Minuten und verschiebt sich mit steigender Vorspannung in den oberen Bereich. Der Grad der Spannungsverminderung vom Wert der passiven Vordehnung hin auf ein Gleichgewichtsniveau steigt entsprechend der Zunahme der Vorspannung. Somit sind bei 1×10^{-2} N passiver Vordehnung Spannungsverluste der normo- und hypertensiven Gefäße von weniger als 1×10^{-2} N und bei 5×10^{-2} N Vorspannung von etwa $1,8 \times 10^{-2}$ N auf die plastischen Eigenschaften der Präparate zurückzuführen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß sich die mechanische Spontanaktivität durch eine passive Vordehnung von 1×10^{-2} N optimal darstellt, weil das Arbeiten mit diesem Dehnungswert noch zu keinen negativen Einflüssen auf die Kontraktionskraft und -frequenz führt. Deshalb war diese Einstellung für unsere weiteren Untersuchungen eine ständige Voraussetzung.

4.1.3. Einfluß der Osmolarität auf die mechanische Spontanaktivität der V.portae der Ratte

Abbildung 4 zeigt in fortlaufender Originalregistrierung, daß es bei geringgradiger Erhöhung der normalen Osmolarität von 300 mosmol/l auf 314,6 mosmol/l an allen Präparaten zu einer Reduzierung der Kontraktionsfrequenz auf etwa 70 % der Ausgangswerte kommt. Nur am normotensiven Gefäß ist ein An-

stieg der Amplitude der Spontanaktivität um ca. 15 % nachzuweisen.

Die Steigerung der Osmolarität auf 373 mosmol/l führt, nach kurzzeitigem initialen Abfall der Kontraktionsamplituden aller Präparate, nur an den normotensiven Gefäßen zu geringgradigem Ansteigen der Kontraktionskraft über die Norm in isoosmolarer KREBS-Lösung hinaus. Die Einzelkontraktionskomplexe der hypertensiven Portalvenen erreichen wieder ihre Ausgangsamplituden. Die Kontraktionsfrequenz ist an allen Gefäßen auf etwa 50 % der ursprünglichen Werte reduziert.

Eine nochmalige Osmolaritätserhöhung auf 446 mosmol/l bewirkt eine weitere minimale Frequenzabnahme auf nur noch etwa 45 % und eine deutliche Verminderung der maximalen Kontraktionskraft an normo- und hypertensiven Portalvenen auf 85 % bzw. 70 % der Ausgangswerte.

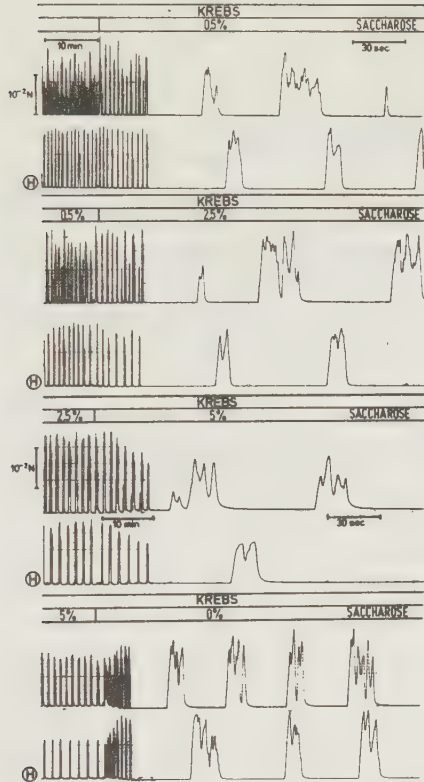


Abb. 4: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes einer Osmolaritätserhöhung von 300 mosmol/l (KREBS-Lösung) auf 314,6, 373 und 446 mosmol/l, bedingt durch Applikation von 0,5, 2,5 und 5 % Saccharose, auf die isometrische mechanische Sponstanaktivität der isolierten V.portae.

4.2. EFFEKT VON ÄTHANOL AUF DIE MECHANISCHE SPONTANAKTIVITÄT DER V. PORTAE DER RATTE

Wegen der Verwendung von Äthanol als Lösungsmittel für den Calciumantagonisten Nifedipin (Adalat^R) war der Äthanol-eigeneffekt auf die Spontanaktivität zu untersuchen, auch wenn die Alkoholmenge im Versuch mit max. 2 % so gering wie möglich gehalten wurde.

Die Originalregistrierungen in Abbildung 5 zeigen, linear mit dem Ansteigen der Äthanolkonzentration, bereits bei 0,1 % einen deutlichen Abfall in den Kontraktionsamplituden an allen Präparaten. Dieser ist bei normotensiven mit $0,33 \times 10^{-2}$ N ca. 1,3 mal so groß wie bei den hypertensiven Portalvenen. Die Erhöhung der Äthanolkonzentration auf 1 %, 3 %, 6 % und 10 % zeigt an allen Gefäßen pro Schritt eine Reduzierung der Kontraktionskraft um $0,17 \times 10^{-2}$ N. Die Frequenz wird bei normotensiven Tieren bis zu einer Alkoholkonzentration von 1 %, bei spontan hypertensiven bis 3 % negativ beeinflusst. Sie hat bei 3 % bzw. 6 % etwa Normalwert und übersteigt bis hin zur Äthanolkonzentration von 10 % deutlich die Ausgangswerte um ca. 42 % bzw. 21 %. Die Fluktuationen der Einzelkontraktionskomplexe nehmen mit steigender Alkoholkonzentration ab. 30 % Alkohol im Inkubationsmedium bewirkt an allen Gefäßen das Erliegen jeglicher Spontanaktivität und induziert einen geringen tonischen Spannungsanstieg. Anschließendes Auswaschen des Alkohols und Inkubation der Präparate in normaler KREBS-Lösung zeigen eine weitgehende Reversibilität der Veränderungen.

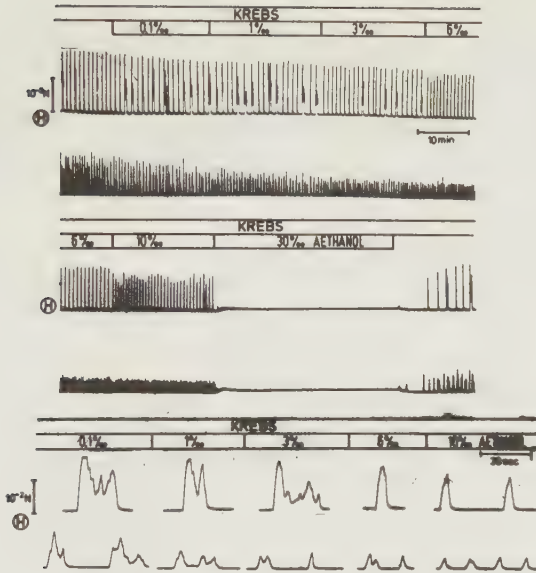


Abb. 5: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes steigender Äthanolkonzentrationen (0,1 - 30 %) in der Inkubationslösung auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten *V. portae*.

4.3. ABHÄNGIGKEIT DER SPONTANAKTIVITÄT DER V.PORTAE VON DER EXTRAZELLULÄREN CALCIUM-, NATRIUM-, KALIUM-, MAGNESIUM-, CARBONAT- UND PHOSPHATIONENKONZENTRATION

4.3.1. Effekt unterschiedlicher Calciumionenkonzentrationen

Die Abbildungen 6 und 7 zeigen die Abhängigkeit der Spontanaktivität der V.portae von der extrazellulären Calciumionenkonzentration. Es ist zu sehen, daß in einer nominell Ca^{++} -freien KREBS-Lösung (10^{-5} mol/l Calcium) die mechanische Spontanaktivität an allen Präparaten der V.portae sistiert.

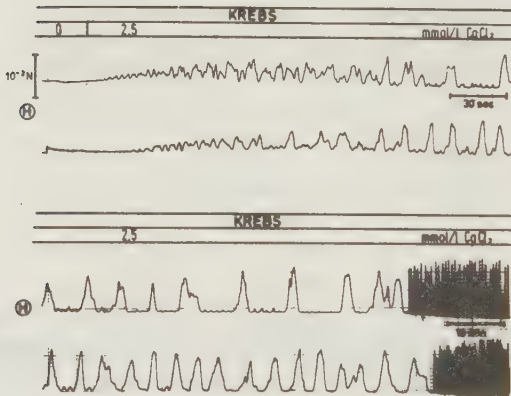


Abb. 6: Originalregistrierung des Effektes einer Zugabe der normalen Ca^{++} -Konzentration (2,5 mmol/l) zu Ca^{++} -freier KREBS-Lösung auf die mechanische Spontanaktivität der V.portae.

Unmittelbar nach Erhöhung der extrazellulären Ca^{++} -Konzentration von nominell 0 auf 2,5 mmol/l (Abb. 6) kommt es an beiden Gefäßen zu einer vorübergehenden minimalen Zunahme der tonischen Komponente, auf deren Niveau sich sofort kleinere Kontraktionswellen aufbauen. Diese erreichen bereits nach 3 Minuten das jeweils typische Muster der Spontanaktivität in Form von phasischen Kontraktionskomplexen. Während die Frequenz sofort ein Maximum erreicht, ist dies bei der Kontraktionskraft erst nach ca. 15 Minuten der Fall. Meßbare Unterschiede im Verhalten der Spontanaktivitätsentwicklung zwischen den Präparaten normo- und spontan hypertensiver Ratten sind nicht festzustellen.

Ein Calciumentzug aus der normalen KREBS-Lösung auf nominell 0 hat an normo- und hypertensiven Gefäßen ein Erlöschen der Spontanaktivität nach etwa 7 Minuten zur Folge (Abb. 7).

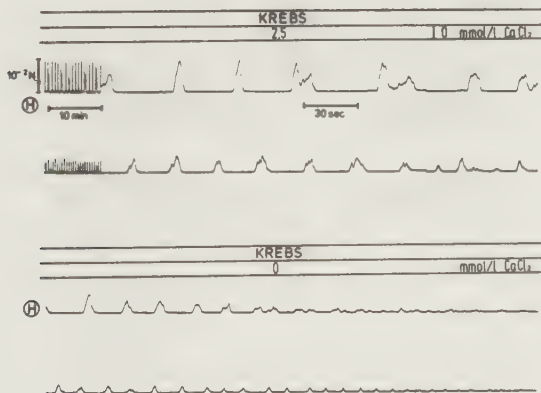


Abb. 7: Originalregistrierung des Effektes eines Austausches der KREBS-Lösung durch eine Calcium-freie KREBS-Lösung auf die mechanische Spontanaktivität der V.portae.

Während die Frequenz bis zum völligen Sistieren der Aktivität erhalten bleibt, nimmt die Kontraktionskraft stetig ab. Die Folgen einer stufenweisen Erhöhung der Ca^{++} -Konzentration in der KREBS-Lösung von nominell 0 auf 2,5 mmol/l zeigt Abb. 8. Auch unter diesen Bedingungen verhalten sich normo- und hypertensive Präparate analog. Ab 0,83 mmol/l Calciumchlorid im Inkubationsmedium setzt die mechanische Spontanaktivität ein. Die Kontraktionskraft beträgt 10 %, die Frequenz das Fünffache der Werte in normaler KREBS-Lösung. Die Erhöhung der Calciumionenkonzentration auf 1,5 mmol/l, 2 mmol/l und 2,5 mmol/l (normale KREBS-Lösung) bewirkt eine deutliche Zunahme der Kontraktionskraft bei gleichzeitiger Reduzierung der Frequenz.

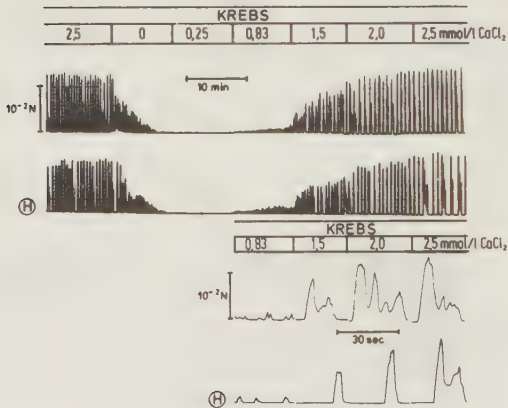


Abb. 8: Originalregistrierung des Effektes eines Entzugs der normalen CaCl_2 -Konzentration und der anschließenden schrittweisen Erhöhung auf dem Normalwert in der KREBS-Lösung auf die mechanische Spontanaktivität der *V. portae*.

Eine weitere Steigerung der extrazellulären Ca^{++} -Konzentration zeigt, daß die Kontraktionskraft der Spontanaktivität bereits bei 3,75 mmol/l CaCl_2 ein Maximum erreicht (Abb.9). Eine höhere als die Calciumionenkonzentration in normaler KREBS-Lösung hat aber negative Auswirkungen auf die Frequenz. Diese beträgt bei 8,3 mmol/l CaCl_2 nur noch etwa 50 % des Ausgangswertes. Unterschiede im Reaktivitätsverhalten zwischen den Portalvenenpräparaten normo- und hypertensiver Tiere sind nicht festzustellen.

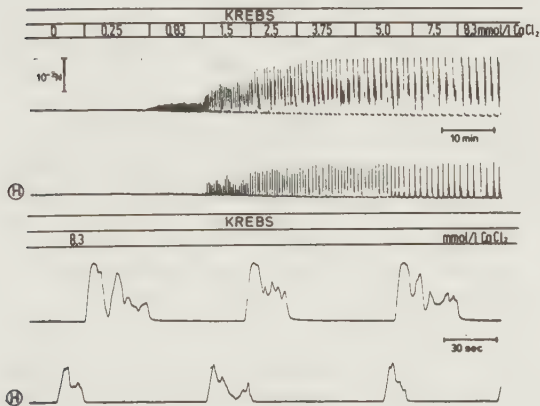


Abb. 9: Originalregistrierung des Effektes einer Steigerung der extrazellulären Ca^{++} -Konzentration von 0 auf 8,3 mmol/l in der Inkubationslösung auf die mechanische Spontanaktivität der V.portae.

4.3.2. Effekt unterschiedlicher Calcium- und Natriumionenkonzentrationen, bei konstantem Ca/Na-Quotienten

Bei Verwendung von zunächst 1/10 der normalen Calcium- und Natriumionenkonzentrationen in der KREBS-Lösung, d.h. 0,25 mmol/l CaCl_2 und 13,6 mmol/l NaCl, zeigt sich, daß die phasische Spontanaktivität unmittelbar nach Austausch der KREBS-Lösung in einen tonischen Zustand überwechselt. Dem initialen Spannungsanstieg folgt hier jedoch ein ununterbrochener Tonusabfall bis hin zum Basaltonus (Abb. 10). Der einzige Unterschied zwischen normo- und hypertensiven Gefäßen besteht darin, daß allein letztere noch in der Lage sind, nach dem Tonusabfall weiterhin geringgradige Spontankontraktionen durchzuführen, welche aber nach 10 Minuten ebenfalls verschwinden. Eine Steigerung der extrazellulären Ionenkonzentration bei CaCl_2 auf 0,83 mmol/l und bei NaCl auf 45,5 mmol/l bewirkt an allen Portalvenenpräparaten, nach einer Latenzzeit von etwa 15 Minuten, bei hypertensiven Gefäßen etwas deutlicher, das Auftreten einer schwach ausgeprägten Spontanaktivität. Eine Ionenkonzentration von 1,5 mmol/l CaCl_2 und 81,9 mmol/l NaCl führt an allen Präparaten zu normalem Kontraktionsverhalten mit Amplitudenhöhen von etwa 50 % der Ausgangswerte. Der Übergang von normaler KREBS-Lösung auf das Ionenverhältnis $\text{Ca/Na} = 1,5 / 81,9$ mmol/l in einem Schritt, hat, wie zu Beginn jeder Ca/Na-Verringerung, ebenfalls einen tonischen Spannungsanstieg zur Folge, der, von geringeren Fluktuationen unterbrochen, zum Basaltonus zurückkehrt.

Auf diesem Niveau entwickelt sich eine Spontanaktivität mit einer Kontraktionskraft von etwa 50 % der Ausgangswerte. Eine dann vorgenommene Reduzierung der Ionen auf 0,83 mmol/l CaCl_2 und 45,5 mmol/l NaCl bewirkt erneut einen initialen kurzzeitigen Anstieg der tonischen Komponente, überlagert von hochfrequenten phasischen Kontraktionskomplexen, die nach 10 Minuten verstreichen. 1/10 der normalen Ca- und Na-Ionen-

konzentrationen vermögen die Spontanaktivität nur geringfügig und vorübergehend anzuregen. Unterschiede zwischen den Gefäßen normo- und hypertensiver Tiere sind auch hierbei kaum festzustellen.

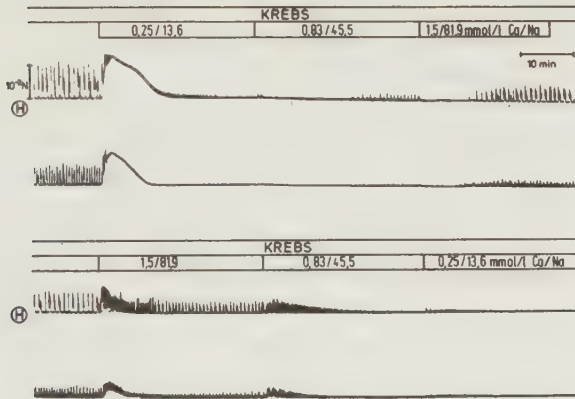


Abb. 10: Originalregistrierung des Effektes unterschiedlicher Calcium- und Natriumionenkonzentrationen bei konstantem Ca/-Na-Quotienten auf die mechanische Spontanaktivität der *V. portae*.

4.3.3. Effekt Natrium-freier KREBS-Lösung (Ca-2,5-Lösung)

Um den Einfluß der extrazellulären Na^+ -Konzentration auf die Spontanaktivität zu ermitteln, wurde das Verhalten der mechanischen Aktivität der V. portae zunächst in Natrium-freier Ca-2,5-Lösung untersucht. Die Originalregistrierungen (Abb.11) zeigen, daß es an allen Präparaten, unmittelbar nach Austausch der KREBS-Lösung gegen die Ca-2,5-Lösung, zu einem Übergang der phasischen in eine erhöhte tonische Aktivität kommt. Hierbei sind dem initialen Spannungsanstieg hochfrequente, in ihrer Amplitude reduzierte, phasische Kontraktionen überlagert. Diese phasischen Aktivitäten können am normotensiven Gefäß für kurze Zeit verschwinden, werden aber mit der Rückkehr der tonischen Komponente auf das Basaltonusniveau, die nach 10 bis 20 Minuten erfolgt ist, wieder kräftiger. Bereits nach wenigen Minuten erlischt dann an den meisten normotensiven Portalvenen die mechanische Spontanaktivität. Deutliche Unterschiede hierzu verzeichnen die Präparate von spontan hypertensiven Tieren. Bei ihnen ist die tonische Komponente ununterbrochen von kräftigeren phasischen Kontraktionen überlagert. Nach Relaxierung auf das Basaltonusniveau und anschließendem erneuten, ca. 20minütigen, geringen tonischen Spannungsanstieg bleibt die Spontanaktivität, eventuell anfangs kurzzeitig unterbrochen, zwar mit verminderter Frequenz, aber ansteigender Amplitude aufrechterhalten. Mehrmaliges Auswaschen der Gefäße in normaler KREBS-Lösung vermag den Tonusanstieg der hypertensiven Präparate aufzuheben und läßt an ihnen, wie an den Gefäßen der Kontrolltiere, die mechanische Spontanaktivität vollständig zurückkehren.

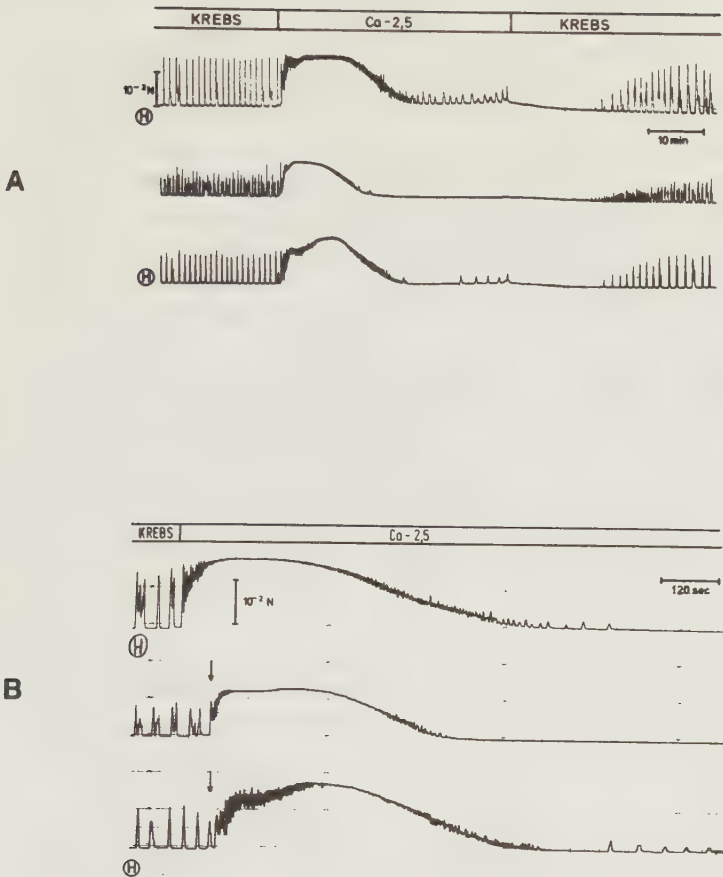


Abb. 11: Originalregistrierungen des Effektes eines Austausches der normalen KREBS-Lösung durch eine Natrium-freie KREBS-Lösung (Ca-2,5-Lösung) auf die mechanische Spontanaktivität der isolierten V.portae.
A: Langsame Schreibgeschwindigkeit (0,4 cm/min)
B: Schnelle Schreibgeschwindigkeit (2,0 cm/min)

4.3.4. Effekt reduzierter Natriumionenkonzentrationen und isoosmolaren Ersatzes des Natriums durch Saccharose

Die Originalregistrierungen der Abbildung 12 zeigen, daß es beim Austausch der normalen KREBS-Lösung durch eine Lösung mit 136,5 mmol/l NaCl sofort zu einer deutlichen Verminderung der Frequenz an allen Gefäßen auf ca. 60 % der Ausgangswerte kommt. Nach initial geringer Amplitudenerhöhung, die am normotensiven Präparat etwas stärker ausgeprägt ist, sinkt die Kontraktionskraft auf 80 % der Ausgangswerte. Die Verminderung der Natriumionenkonzentration auf 81,9 mmol/l führt an allen Gefäßen zu einem initialen tonischen Spannungsanstieg, der von hochfrequenten Einzelkontraktionen geringer Amplituden überlagert wird. Nach Relaxierung auf das Basaltonusniveau folgt, bei leichter Abschwächung der Kontraktionskraft, eine weitere Frequenzabnahme auf etwa 50 % der Ausgangswerte. Eine Natriumionenkonzentrationsabnahme auf 45,5 mmol/l läßt normo- und hypertensive Gefäße wieder ähnlich reagieren. Abermals zeigen sie eine initiale Tonussteigerung und hochfrequentes Kontraktionsverhalten. Die Spannungszunahme dauert allerdings nur kurze Zeit, und nach 10 Minuten sistiert die phasische Aktivität. Eine NaCl-Konzentration von 13,6 mmol/l ermöglicht nur noch kurzdauerndes initiales Anfluten von Einzelkontraktionskomplexen ohne Fluktuation. Die weitere Verminderung der Natriumionenkonzentration auf 4,5 bzw. 0 mmol/l führt an allen Präparaten zu schwach ansteigendem Basaltonus mit kaum meßbarer phasischer Aktivität. Abschließende Inkubation der Gefäße in physiologischer KREBS-Lösung läßt die normale Aktivität auf der Basis des ursprünglichen Grundtonus wiederkehren.

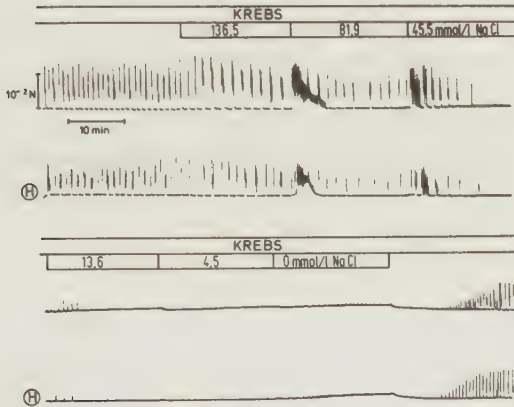


Abb. 12: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes einer schrittweisen Reduzierung der Natriumionenkonzentration und isoosmolaren Ersatzes des Natriums durch Saccharose auf die mechanische Spontanaktivität der isolierten V. portae.

4.3.5. Effekt reduzierter Natriumionenkonzentrationen und isoosmolaren Ersatzes des Natriums durch Saccharose unter Beibehaltung der normalen NaHCO_3^- und $\text{NaH}_2\text{PO}_4^-$ Konzentrationen

Vermindert man die Natriumionenkonzentration unter Beibehaltung der normalen NaHCO_3^- und $\text{NaH}_2\text{PO}_4^-$ -Konzentration, ist festzustellen, daß normo- und hypertensive Präparate auf den Ersatz der KREBS-Lösung durch eine Lösung mit abnehmenden Natriumionenkonzentrationen (81,9, 45,5 und 9,7 mmol/l NaCl) mit einem initialen tonischen Spannungszuwachs reagieren (Abb. 13). Dieser ist von hochfrequenten, in ihrer Amplitude reduzierten, phasischen Kontraktionen überlagert. Beim Vergleich mit Versuch 4.3.4. fällt auf, daß der anfängliche

Spannungszustand jetzt länger andauert und die Frequenz weniger deutlich reduziert wird. Bei einer NaCl-Konzentration von 9,7 mmol/l entwickelt sich über leicht erhöhtem Basaltonus eine Spontanaktivität mit einer Kontraktionsfrequenz, die beim normo- und hypertensiven Gefäß 30 % bzw. 20 % der Ausgangswerte beträgt. Abschließende Inkubation in normaler KREBS-Lösung macht vollständige Reversibilität der Veränderungen im Kontraktionsverhalten aller Präparate deutlich.

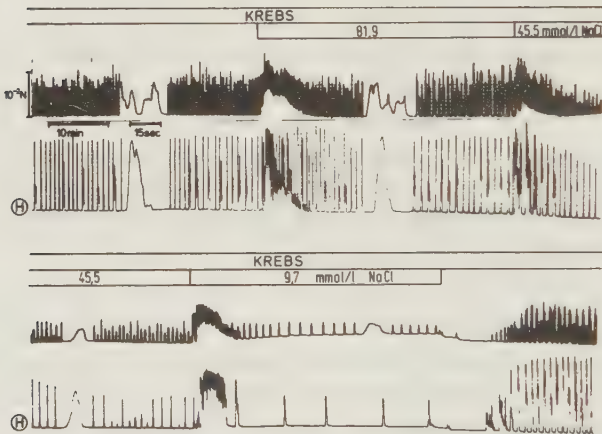


Abb. 13: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes einer Reduzierung der Natriumionenkonzentration und isoosmolaren Ersatzes des Natriums durch Saccharose, unter Beibehaltung der normalen Bikarbonat- und Phosphatkonzentrationen in der KREBS-Lösung, auf die mechanische Spontanaktivität der isolierten *V. portae*.

4.3.6. Effekt reduzierter Natriumionenkonzentrationen und isoosmolaren Ersatzes des Natriums durch Cholinchlorid

Der Übergang von normaler KREBS-Lösung auf eine Lösung mit 136,5 mmol/l NaCl bewirkt an allen Gefäßen eine deutliche Reduzierung der Frequenz und einen geringgradigen Anstieg der Kontraktionskraft der Spontanaktivität (Abb.14, Teil 1 und Teil 2). Die anschließende Verminderung der Natriumionenkonzentration auf 81,9 mmol/l hat an allen Präparaten die sofortige Induktion eines tonischen Spannungsanstieges zur Folge. Dieser Spannungszustand bleibt am normotensiven Präparat in etwa konstant und ist von einer kaum meßbaren, phasischen Aktivität überlagert. Die hypertensiven Gefäße hingegen relaxieren annähernd auf das Ausgangsniveau und zeigen eine Spontanaktivität mit hoher Frequenz und Fluktuation. Ihre Kontraktionskraft beträgt das 1,5-fache der Ausgangswerte. Die weitere Verminderung der Natriumionenkonzentration auf 45,5 mmol/l induziert an allen Gefäßen erneut einen initial hohen Dauertonus, der nicht mehr auf das Ausgangsniveau zurückkehrt. Nur bei hypertensiven Tieren ist dieser Spannungszustand von hochfrequenten phasischen Kontraktionen, mit in ihrer Stärke um 50 % reduzierten Amplituden, begleitet. Reduziert man die Natriumionenkonzentration auf 13,6, 4,5 und 0 mmol/l, führt dies an allen Gefäßen zu einem Dauertonus ohne jegliche phasische Aktivität. Nach Reinkubation in physiologischer KREBS-Lösung relaxieren die Präparate auf das Ausgangsniveau und entwickeln eine minimale Spontanaktivität.

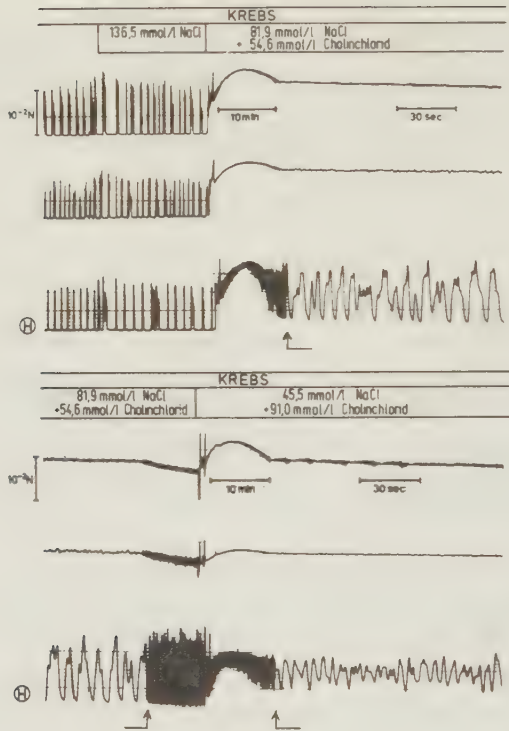


Abb. 14, Teil 1: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes einer Reduzierung der Natriumionenkonzentration von 136,5 auf 45,5 mmol/l NaCl und deren isoosmotischen Ersatzes durch Cholinchlorid auf die mechanische Spontanaktivität der *V. portae*.

($\uparrow$ $\uparrow$ = Bereich schnellerer Schreibgeschwindigkeit)

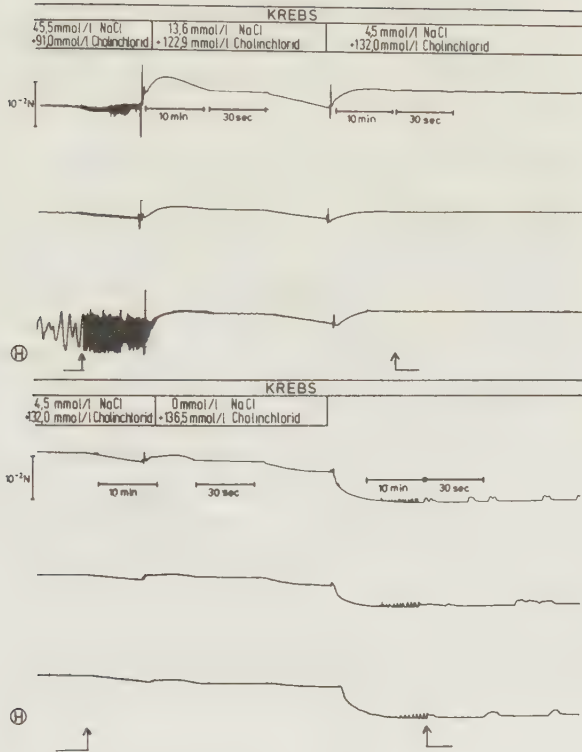


Abb. 14, Teil 2: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes einer Reduzierung der Natriumionenkonzentration von 45,5 auf 0 mmol/l NaCl und deren isoosmotischen Ersatzes durch Cholinchlorid auf die mechanische Spontanaktivität der V. portae.

4.3.7. Effekt von Änderungen der NaHCO_3 -Konzentration

Abbildung 15 zeigt, daß die Gefäße normotensiver und hypertensiver Tiere auf Bicarbonatveränderungen und isoosmolaren Ersatz des Bicarbonats durch NaCl im Inkubationsmedium ähnlich reagieren.

Eine NaHCO_3 -freie KREBS-Lösung (Ersatz durch 14,4 mmol/l NaCl) bringt die Spontanaktivität nach ungefähr 30 Minuten zum Erliegen. Deutlich ist hierbei ein linearer Abfall der Amplituden der hochfrequenten, fluktuationsreichen, phasischen Aktivität zu verzeichnen. Tauscht man das Inkubationsmedium gegen eine KREBS-Lösung mit 7,2 mmol/l NaHCO_3 aus (Ersatz durch 7,2 mmol/l NaCl), kommt es nach vorübergehendem Tonusanstieg zu einer Spontanaktivität mit annähernd normaler Frequenz und Kontraktionskraft. Auf eine NaHCO_3 -Konzentration von 24,0 mmol/l (Entzug von 10 mmol/l NaCl) reagieren alle Gefäße mit geringgradiger Frequenzzunahme und kurzzeitigem Anstieg der Kontraktionskraft. Bei anschließender Reinkubation der Gefäße in physiologischer KREBS-Lösung zeigt sich eine vollständige Reversibilität.

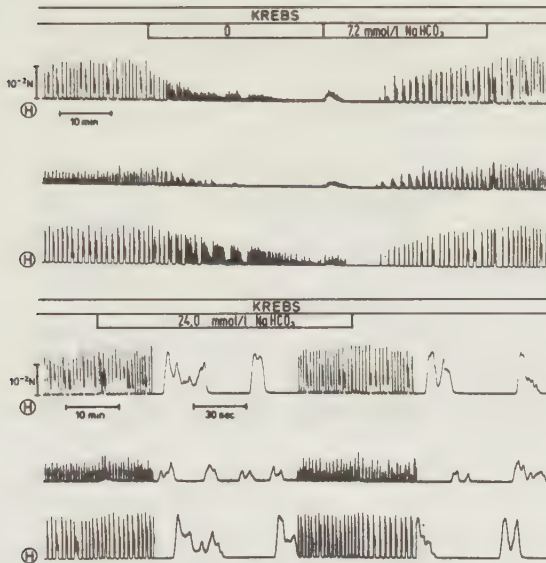


Abb. 15: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes steigender Bikarbonatkonzentrationen (0, 7,2, 14,4, 24,0 mmol/l NaHCO_3) in der Inkubationslösung auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten V.portae.

4.3.8. Effekt NaH_2PO_4 -freier KREBS-Lösung

Aus den Originalregistrierungen der Abbildung 16 geht hervor, daß das Fehlen der üblichen 1,2 mmol/l NaH_2PO_4 in der normalen KREBS-Lösung an normo- und hypertensiven Gefäßen zu einer minimalen Zunahme der Kontraktionskraft und der Fluktuationen der Einzelkontraktionskomplexe führt. Die Frequenz unterliegt dabei kaum Veränderungen. Das Muster der normalen phasischen mechanischen Spontanaktivität, charakteristisch für normo- und hypertensive Präparate, bleibt annähernd gewahrt.

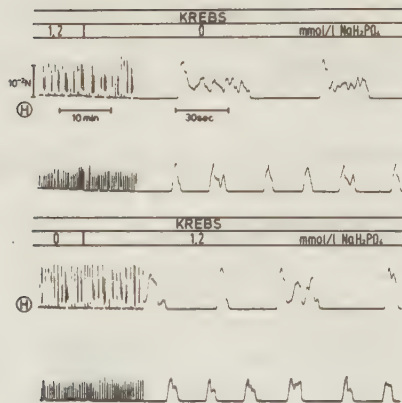


Abb. 16: Originalregistrierung des Effektes eines Austausches der normalen KREBS-Lösung gegen eine Phosphat-freie KREBS-Lösung auf die mechanische Spontanaktivität der isolierten *V. portae*.

4.3.9. Effekt unterschiedlicher Kaliumionenkonzentrationen

Abbildung 17 zeigt die Bedeutung der extrazellulären Kaliumionenkonzentration für die mechanische Spontanaktivität. Eine Inkubation der Gefäße in Kalium-freiem Medium bewirkt initial kurzzeitigen Anstieg der tonischen Komponente, bei hochfrequentem phasischen Kontraktionsverhalten mit stetigem Verlust an Kontraktionskraft. Nach etwa 35 Minuten erlischt jegliche Spontanaktivität. Während 0,9 mmol/l KCl auf diesen Zustand noch keinen nachweisbaren Effekt ausüben, ermöglichen bereits 1,9 mmol/l KCl das Wiederauftreten der Spontanaktivität. Dies geschieht bei normotensiven Präparaten etwas schneller. Die weitere Steigerung der KCl-Konzentration auf 2,9, 3,9, 4,9 und 5,9 mmol/l (normale KREBS-Lö-

sung) führt ab einer Konzentration von 2,9 mmol/l KCl nur mehr zu einem geringgradigen Zuwachs an Frequenz und Amplitudenhöhe der Kontraktionskomplexe. Besondere Unterschiede zwischen den Gefäßen normo- und hypertensiver Tiere sind dabei nicht festzustellen.

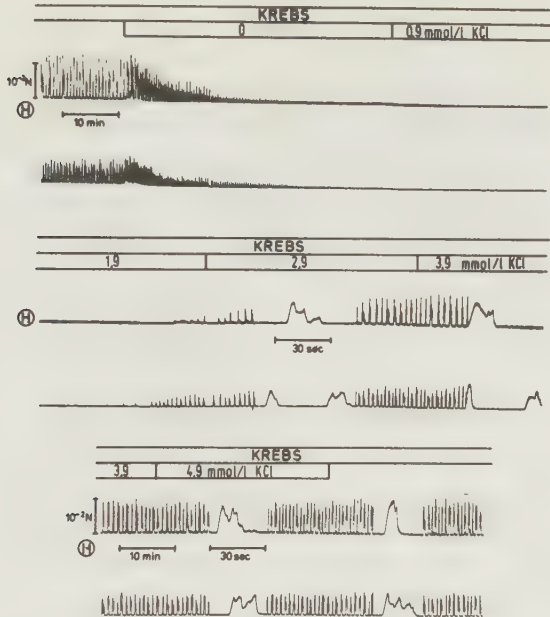


Abb. 17: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes steigender KCl-Konzentrationen (0 bis 5,9 mmol/l) in der Inkubationslösung auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten *V. portae*.

Die Beeinflussung der Spontanaktivität durch hohe KCl-Konzentrationen von 5,9 bis 35,4 mmol/l ist in Abbildung 18 dargestellt. Bis zu einer Konzentration von 23,6 mmol/l KCl in der KREBS-Lösung ist ein stetiges Ansteigen der Kontraktionskraft der phasischen Aktivität festzustellen. Die Steigerung beträgt am hypertensiven Gefäß etwa 50%, am normotensiven 100 %. Es fällt auf, daß sich die Anzahl der Fluktuationen bei nahezu konstanter Frequenz, ganz besonders auch am hypertensiven Präparat, deutlich erhöht. Durch 26,5 mmol/l KCl im Inkubationsmedium kommt es an allen Gefäßen zu nochmaligem Anstieg der Fluktuationen und geringfügiger Reduzierung der Amplituden. Bereits eine Konzentration von 29,5 mmol/l KCl in der KREBS-Lösung induziert an allen Präparaten einen tonischen Spannungszuwachs, der von hochfrequenten, in ihrer Amplitude stark reduzierten phasischen Kontraktionen überlagert ist. Eine weitere Steigerung auf 35,4 mmol/l KCl bewirkt eine nochmalige Tonuszunahme und unterdrückt die phasische Aktivität. Die Zugabe des α -Blockers Phentolamin (Regitin^R) in steigender Konzentration von 1×10^{-5} bis 3×10^{-4} mol/l, bei Anwesenheit von 35,4 mmol/l KCl, führt die hohe tonische Spannungskomponente auf den normalen Basaltonus zurück. Auswaschen der Präparate mit KREBS-Lösung üblicher Zusammensetzung zeigt die Reversibilität der kaliumionenkonzentrationsbedingten Veränderungen des Aktivitätsverhaltens.

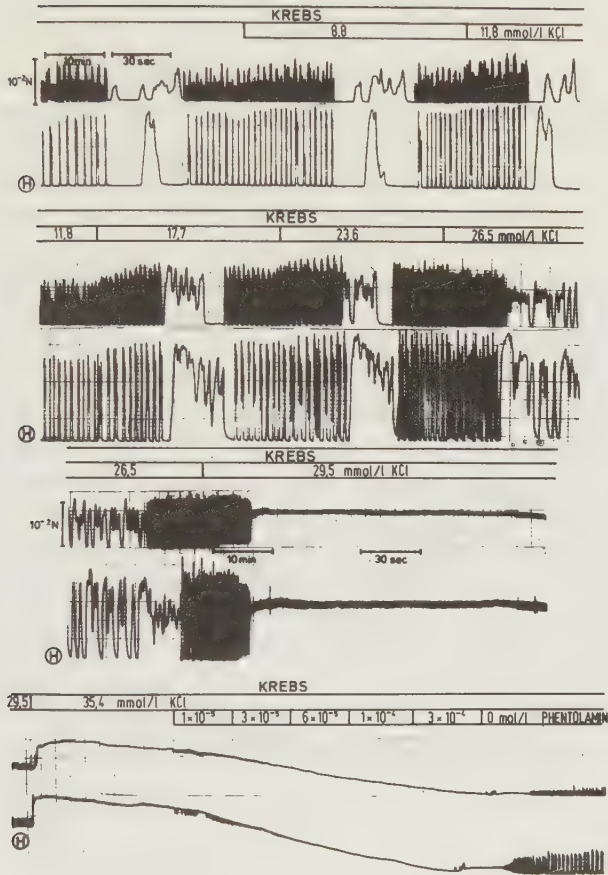


Abb. 18: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes einer stufenweisen Erhöhung der KCl-Konzentration (von 5,9 bis 35,4 mmol/l und anschließender α -Rezeptorblockade mittels Phentolamin (1×10^{-5} bis 3×10^{-4} mol/l) in der Inkubationslösung auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten V. portae.

4.3.10. Effekt unterschiedlicher Magnesiumionenkonzentrationen

Durch diese Versuche soll geklärt werden, in welchem Maße Magnesiumkonzentrationsverschiebungen einen Einfluß auf die mechanische Spontanaktivität normo- und hypertensiver Gefäße haben. Nach Inkubation in normaler KREBS-Lösung wird das Medium gegen Magnesium-freie KREBS-Lösung ausgetauscht (Abbildung 19). Dies bewirkt an allen Präparaten einen deutlichen Anstieg der Kontraktionskraft um annähernd 30%, eine geringfügige Frequenzreduzierung und eine starke Erhöhung der Fluktuationen der Einzelkontraktionskomplexe. Fügt man anschließend die übliche $MgCl_2$ -Konzentration von 1,2 mmol/l hinzu, kehren alle Venenpräparate zu ihrem normalen Spontanaktivitätsverhalten zurück. Die Gefäße normo- und hypertensiver Ratten unterscheiden sich nur darin, daß die übliche Anzahl der Fluktuationen bei den Kontrolltieren erst nach etwa 10 Minuten erreicht wird. Eine schrittweise Erhöhung der extrazellulären Magnesiumionenkonzentration auf das zwei-, drei- und vierfache der Norm bedeutet für alle Präparate eine stufenweise Abschwächung der Kontraktionskraft und Frequenz um 20 % bzw. 10 %. Wäscht man danach die Gefäße in normaler KREBS-Lösung aus, zeigt sich eine vollständige Reversibilität der Spontanaktivität.

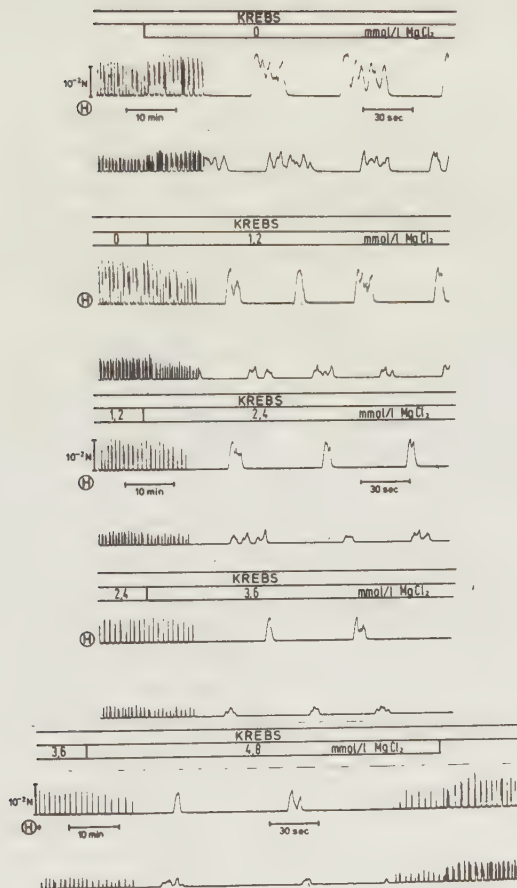


Abb. 19: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes einer stufenweisen Steigerung der MgCl_2 -Konzentration (von 0 bis 4,8 mmol/l) in der Inkubationslösung auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten *V. portae*.

4.4. EFFEKT EINER α -REZEPTORSTIMULATION UND -BLOCKADE DURCH NORADRENALIN BZW. PHENTOLAMIN (REGITIN^R) AUF DIE MECHANISCHE SPONTANAKTIVITÄT DER V.PORTAE

In Abbildung 20 ist in fortlaufender Originalregistrierung die Reaktion der Gefäße auf steigende Konzentrationen von Noradrenalin aufgezeichnet. 10^{-6} mol/l Noradrenalin bewirken in normaler KREBS-Lösung einen etwa einminütigen initialen tonischen Spannungsanstieg, der von hochfrequenten phasischen Kontraktionen überlagert wird. Die Kontraktionskraft verdoppelt sich, während die Frequenz auf ca. 60 % der Ausgangswerte reduziert ist und die Fluktuationen der Einzelkontraktionskomplexe deutlich zunehmen. Eine Verdreifachung dieser NoradrenalinKonzentration induziert wiederum einen Tonusanstieg, welcher erst nach 20 Minuten in etwa auf das Ausgangsniveau relaxiert. Während die Frequenz konstant bleibt, sind die Fluktuationen stark erhöht. Die Amplitudenmaxima zeigen erst mit dem Tonusabfall ähnliche Höhe wie bei 10^{-6} mol/l Noradrenalin. Die weitere Noradrenalinsteigerung auf 1×10^{-5} mol/l führt zu einem erneuten Tonusanstieg. Die hohe tonische Spannung wird über mindestens 20 Minuten, bei leichter Relaxation, beibehalten und ist von hochfrequenten Kontraktionen mit geringer, zunehmender Amplitude überlagert. Durch eine α -Rezeptorblockade mittels 3×10^{-6} mol/l Phentolamin (Regitin^R) läßt sich dieser Dauertonus aufheben. Die Gefäße relaxieren auf das Basaltonusniveau. Die mechanische Spontanaktivität erreicht mit Zunahme der Phentolamindosis auf 6×10^{-6} und 1×10^{-5} mol/l wieder annähernd ihre normale Stärke. Die abschließende Reinkubation der Präparate in normaler KREBS-Lösung bringt nur noch einen geringen Zuwachs an Kontraktionskraft.

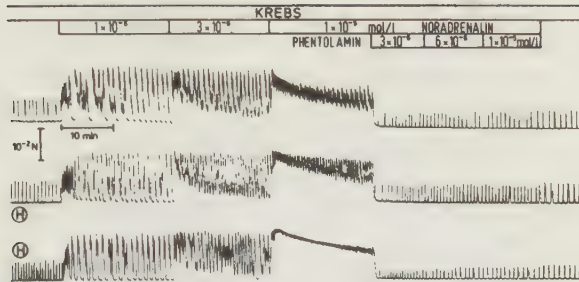


Abb. 20: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes einer Stimulation und anschließenden Blockade der α -Rezeptoren mittels Noradrenalin (1×10^{-6} bis 1×10^{-5} mol/l) bzw. Phentolamin (3×10^{-6} bis 1×10^{-5} mol/l) auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten *V. portae*.

4.5. EFFEKT VON CALCIUMANTAGONISTEN AUF DIE MECHANISCHE SPONTANAKTIVITÄT DER V.PORTAE

4.5.1. Verapamil (Isoptin^R)

Mit Verapamil wird eine der am häufigsten angewendeten Substanzen aus der Kategorie der Calcium-antagonistisch wirkenden Pharmaka untersucht. Wie die Originalregistrierungen (Abb. 21) der mechanischen Spontanaktivität zeigen, stellt dieser Versuch einige Unterschiede zwischen Präparaten normo- und hypertensiver Tiere hinsichtlich der Dosis-Wirkungs-Beziehung auf den Calciumantagonisten heraus. Während das hypertensive Gefäß bereits bei 1×10^{-9} mol/l Isoptin im Inkubationsmedium und weiterer stufenweiser Konzentrationserhöhung mit einer jeweils etwa 10%igen Reduzierung der Kontraktionskraft reagiert, geschieht dies am normotensiven Präparat erst ab einer Verapamilkonzentration von 1×10^{-7} mol/l. An allen Gefäßen erliegt die isometrische mechanische Spontanaktivität bei 8×10^{-6} mol/l Verapamil im Inkubationsmedium. Die Frequenz der Spontanaktivität erhöht sich an normo- und hypertensiven Gefäßen ab 3×10^{-7} bis 3×10^{-6} mol/l Isoptin auf das Dreifache der Ausgangswerte und erfährt durch 6×10^{-6} mol/l eine Verminderung auf das 1,5-fache. An allen Gefäßen wird durch 1×10^{-7} bis 1×10^{-6} mol/l Verapamil die Fluktuation in den Einzelkontraktionskomplexen allmählich unterdrückt. Nach einer vollständigen Hemmung der mechanischen Spontanaktivität durch 8×10^{-6} mol/l Verapamil läßt sich auch durch Ca^{++} -Steigerung im Inkubationsmedium die Aktivität nur unvollständig wiederherstellen. Die hypertensiven Präparate reagieren ab 5 mmol/l CaCl_2 stärker als die normotensiven mit einer Zunahme an Kontraktionskraft und Frequenz, aber fehlender Fluktuation.

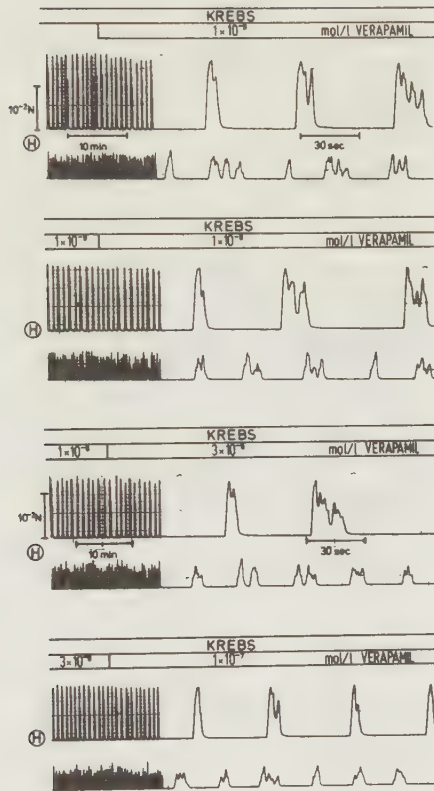


Abb.21, Teil 1: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes steigender Verapamil-Konzentrationen (1×10^{-9} bis 1×10^{-7} mol/l) in der KREBS-Lösung auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten V. portae.

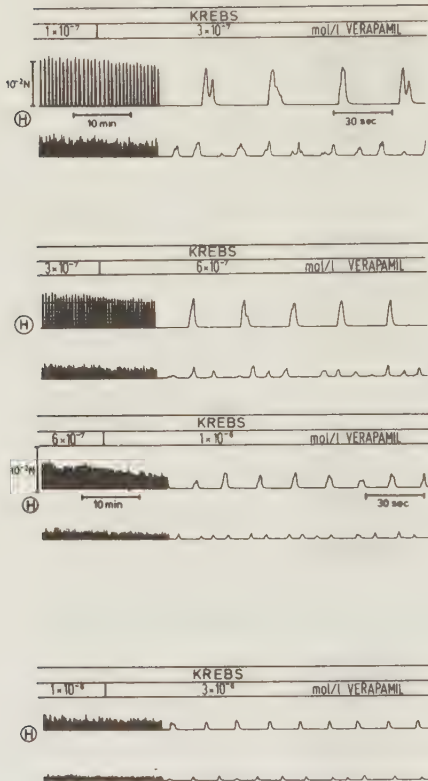


Abb. 21, Teil 2: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes steigender Verapamil-Konzentrationen (1×10^{-7} bis 3×10^{-6} mol/l) in der KREBS-Lösung auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten *V. portae*.

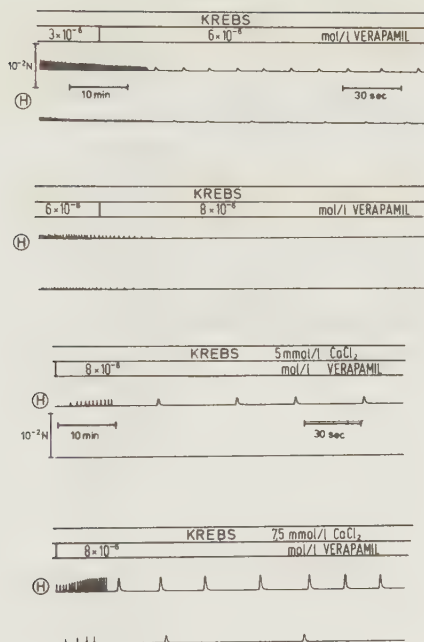


Abb. 21, Teil 3: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes steigender Verapamil-Konzentrationen (3×10^{-6} bis 8×10^{-6} mol/l) und anschließender Erhöhung der extrazellulären CaCl_2 -Konzentration in der KREBS-Lösung auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten *V. portae*.

4.5.2. Nifedipin (Adalat^R)

In einer weiteren Aufgabenstellung wird der Effekt steigender Nifedipinkonzentrationen auf die mechanische Spontanaktivität untersucht. Aus den Originalregistrierungen in Abbildung 22, Teil 1 und Teil 2, geht hervor, daß eine Nifedipindosis von 1×10^{-9} mol/l noch keinen meßbaren Einfluß auf das Kontraktionsverhalten der Gefäße besitzt. Eine Konzentration von 3×10^{-9} mol/l Adalat ruft jedoch an Präparaten normo- und hypertensiver Tiere eine deutliche Reaktion hervor. Alle Gefäße antworten auf 3×10^{-9} mol/l des Calciumantagonisten im Inkubationsmedium mit einer drei- bis fünfminütigen Erhöhung der Kontraktionskraft um etwa 20 %. Während die weitere Nifedipin-Konzentrationssteigerung auf 6×10^{-9} und 1×10^{-8} mol/l die Amplituden nur minimal abschwächt, kommt es durch eine Dosisanhebung auf 3 und 6×10^{-8} mol/l zu einer deutlichen Kontraktionskraftabnahme um jeweils etwa 40 % auf 20 % der Ausgangswerte. Die Frequenz bleibt am normotensiven Präparat bis zu einer Nifedipin-Konzentration von 3×10^{-8} mol/l in etwa konstant und erfährt durch 6×10^{-8} mol/l sogar eine geringgradige Zunahme. Anders verhält es sich mit den hypertensiven Präparaten, die eine konzentrationsabhängige schrittweise Frequenzreduktion um jeweils 5 % aufweisen. Steigert man hierauf die Ca^{++} -Konzentration im Extrazellularraum auf das Dreifache der Norm in der KREBS-Lösung, bei Anwesenheit von 6×10^{-8} mol/l Nifedipin, folgt nur eine teilweise Verstärkung der Kontraktionskraft auf etwa 40 % der Ausgangswerte. Abschließende Inkubation der Portalvenenpräparate in normaler KREBS-Lösung führt auch nach 30 Minuten Dauer nur zu einer Teilreversibilität. Unterdrückt man das Kontraktionsvermögen der V.portae durch eine Nifedipin-Konzentration von 1×10^{-7} mol/l, kann eine normale Spontanaktivität weder durch Erhöhung der extrazellulären Ca^{++} -Konzentration, noch durch Auswaschen der Präparate in KREBS-Lösung herbeigeführt werden (Abbildung 22, Teil 4).

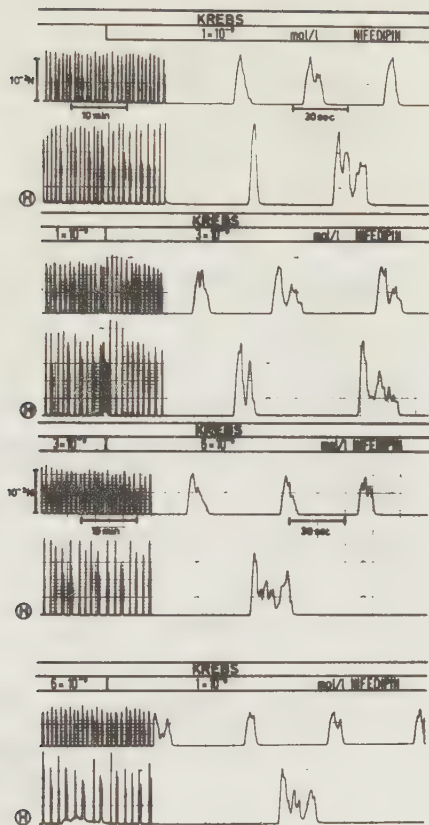


Abb. 22, Teil 1: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes steigender Nifedipin-Konzentrationen (1×10^{-9} bis 1×10^{-8} mol/l) in der KREBS-Lösung auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten V. portae.

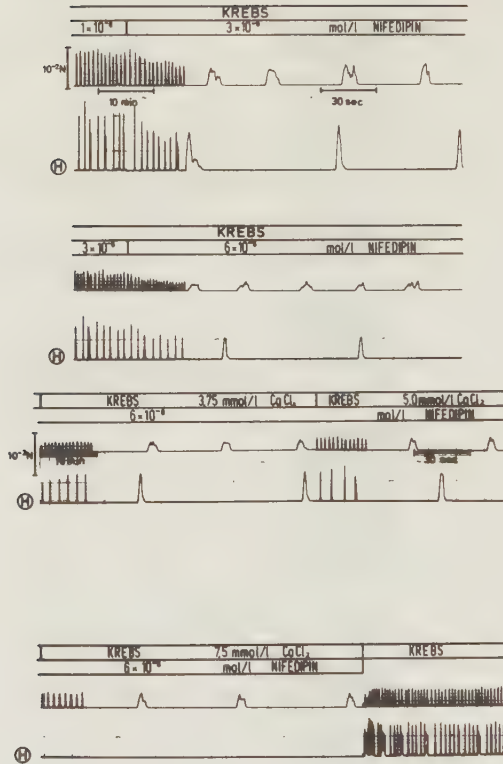


Abb. 22, Teil 2: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes steigender Nifedipin-Konzentrationen (1×10^{-8} bis 6×10^{-8} mol/l) und anschließender Erhöhung der extrazellulären CaCl_2 -Konzentration in der KREBS-Lösung auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten V.portae.

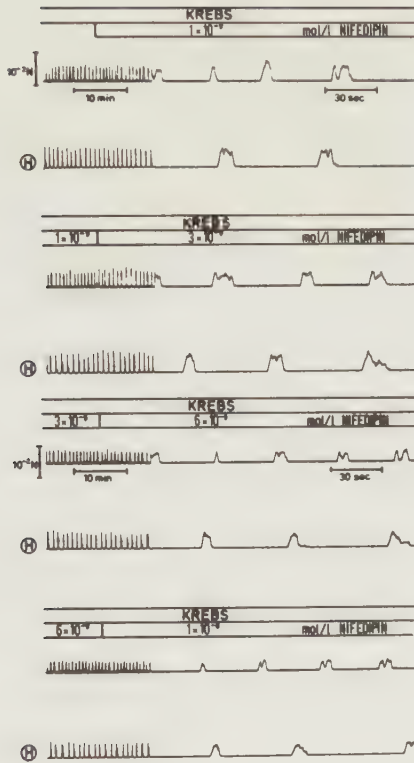


Abb. 22, Teil 3: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes steigender Nifedipin-Konzentrationen (1×10^{-9} bis 1×10^{-8} mol/l) in der KREBS-Lösung auf die isometrische mechanische Spanntaktivität der isolierten V.portae.

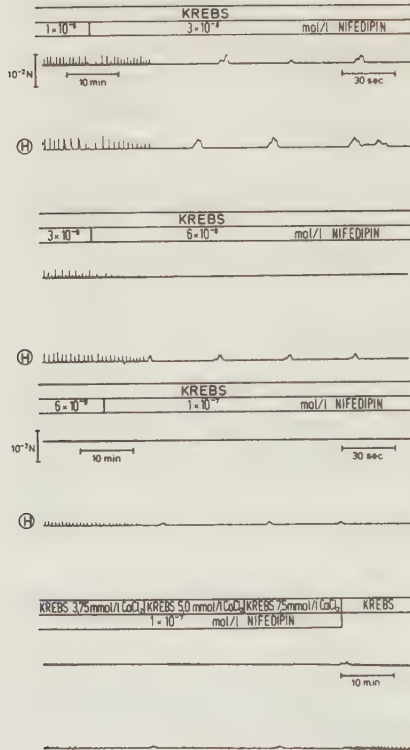


Abb. 22, Teil 4: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes steigender Nifedipin-Konzentrationen (1×10^{-8} bis 1×10^{-7} mol/l) und anschließender Erhöhung der extrazellulären CaCl_2 -Konzentration in der KREBS-Lösung auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten V. portae.

4.5.3. Diltiazem (Dilzem^R)

Die Resultate der Untersuchungen über Dilzem, einem weiteren Calciumantagonisten, sind in Originalregistrierung in Abbildung 23 dargestellt. Eine Dilzem-Konzentration ab 3×10^{-7} mol/l im Inkubationsmedium führt zu einer meßbaren, aber nicht unterschiedlichen Beeinflussung der Spontanaktivität von Gefäßen normo- und hypertensiver Tiere. Bei der schrittweisen Steigerung der Dosis auf das jeweils Dreifache der vorangegangenen Konzentration, bis 6×10^{-6} mol/l Dilzem, kommt es zu entsprechender stufenweiser Abnahme der Kontraktionskraft um jeweils 15 % bis zum Erliegen der Spontanaktivität. Annähernd umgekehrt verhält es sich mit der Frequenz, die sich unter dem Einfluß von 1×10^{-6} mol/l Dilzem verdoppelt und bei weiterer Konzentrationssteigerung noch geringfügig erhöht wird. Fluktuationen in den Einzelkontraktionskomplexen treten nicht mehr auf. Erhöht man die Ca^{++} -Konzentration im Inkubationsmedium auf das 1,5-, 2- und 3fache der Norm, ist eine Rückkehr der Spontanaktivität mit einer Kontraktionskraft von etwa 15 % bzw. 30 % und 60 % der Ausgangswerte festzustellen. Frequenz und Fluktuationen nehmen dabei geringfügig zu.

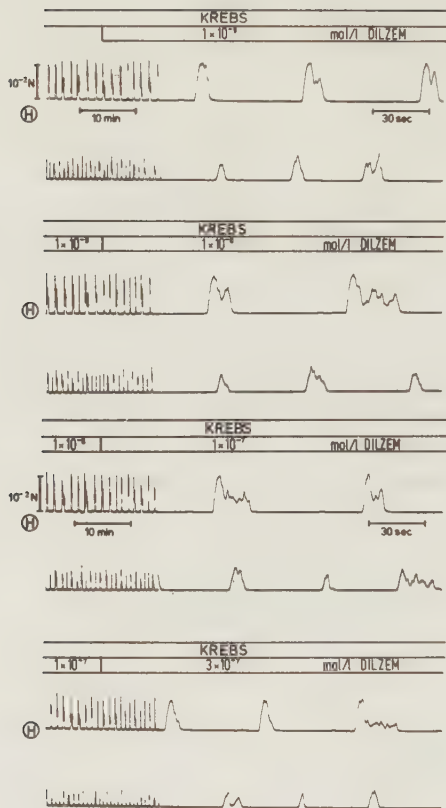


Abb. 23, Teil 1: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes steigender Dilzem-Konzentrationen (1×10^{-9} bis 3×10^{-7} mol/l) in der KREBS-Lösung auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten V.portae.

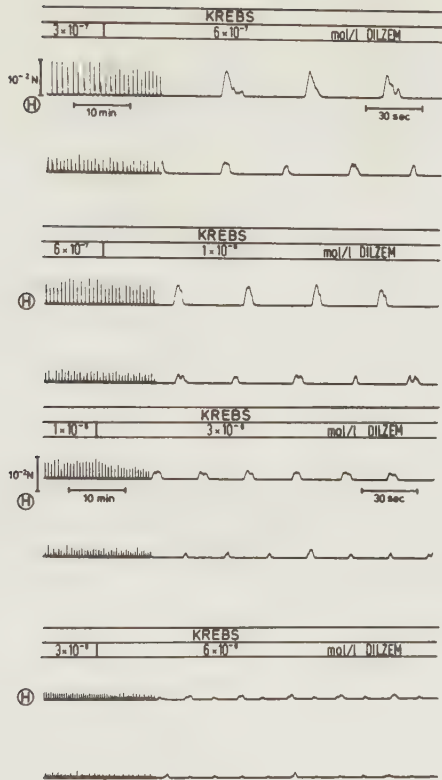


Abb. 23, Teil 2: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes steigender Dilzem-Konzentrationen (3×10^{-7} bis $6 \times 10^{-6} \text{ mol/l}$) in der KREBS-Lösung auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten V. portae.

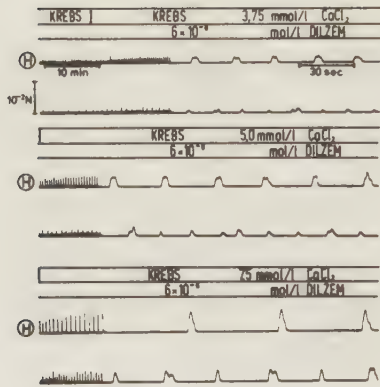


Abb. 23, Teil 3: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes steigender Dilzem-Konzentrationen (bis 6×10^{-6} mol/l) und anschließender Erhöhung der extrazellulären CaCl_2 -Konzentration in der KREBS-Lösung auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten V.portae.

4.6. EFFEKT BEKANNTER VASODILATORISCHER SUBSTANZEN AUF DIE MECHANISCHE SPONTANAKTIVITÄT DER V.PORTAE

4.6.1. Naftidrofuryl (Dusodril^R)

Mit Naftidrofuryl wird ein einer anderen Stoffgruppe zugehöriges, vasodilatorisch wirkendes Pharmakon untersucht. Die fortlaufenden Originalregistrierungen (Abb. 24) zeigen, daß Dusodril ab einer Konzentration von 1×10^{-7} mol/l im Inkubationsmedium an allen Gefäßen zu einer minimalen Abschwächung der Kontraktionsamplitude der phasischen Aktivität führt. Eine Steigerung der Naftidrofuryldosis auf 1×10^{-6} mol/l bewirkt an den Portalvenen normo- und hypertensiver Tiere eine etwa drei Minuten dauernde Aufhebung dieser Kontraktionskraftverringerung. Die weitere schrittweise Dusodril-Konzentrationserhöhung führt an allen Präparaten zu einer konzentrationsabhängigen Amplitudenabnahme von etwa 10 bis 15% pro Stufe, so daß durch 1×10^{-4} mol/l Naftidrofuryl am Ende die Spontanaktivität in ihrer Kontraktionskraft auf 10 % des Ausgangswertes reduziert ist. Festzustellen ist dabei, daß die Gefäße der hypertensiven Ratten, besonders im Bereich von 3 bis 6×10^{-5} mol/l Dusodril, schneller als die der normotensiven mit einer Abnahme der Kontraktionsamplituden reagieren. Bei normotensiven Präparaten nimmt die Kontraktionsfrequenz ab einer Naftidrofuryl-Konzentration von 1×10^{-6} mol/l im Inkubationsmedium stark zu. Höhere Dusodril-Konzentrationen als 3×10^{-5} mol/l bewirken ein hochfrequentes Kontraktionsverhalten mit fehlender Fluktuation. Hypertensive Portalvenen zeigen erst ab 3×10^{-6} mol/l Naftidrofuryl in der Inkubationslösung einen Frequenzanstieg. Ein weiterer Unterschied zu den normotensiven Gefäßen besteht darin, daß es nicht so sehr zur Ausbildung eines hochfrequenten, fluktuationslosen Kontraktionsmusters kommt, sondern verstärkt gut ausgebildete Fluktuationen in den Einzelkontraktionskomplexen auftreten. Dies wird bei Naftidrofuryldosen von 1×10^{-5} bis 3×10^{-5} mol/l deutlich. Die nächsthöheren Dusodril-Konzentrationen besei-

tigen diesen Unterschied und es kommt zu einem ähnlichen Reaktionsverhalten wie bei Präparaten normotensiver Tiere. Die Steigerung der Ca^{++} -Konzentration in der extrazellulären Flüssigkeit auf das 1,5-, 2- und 3fache, bei Anwesenheit von 1×10^{-4} mol/l Naftidrofuryl im Inkubationsmedium, führt lediglich zu einer Zunahme der Kontraktionskraft auf etwa 40 % der Ausgangswerte, bei gleichbleibend hoher Frequenz und fehlender Fluktuation. Unterschiede zwischen den Gefäßen normo- und hypertensiver Tiere sind nicht festzustellen.

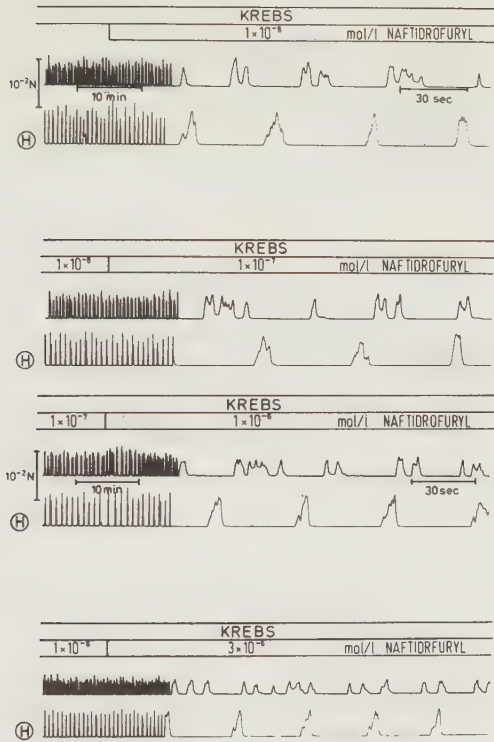


Abb. 24, Teil 1: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes steigender Naftidrofuryl-Konzentrationen (1×10^{-8} bis 3×10^{-6} mol/l) in der KREBS-Lösung auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten *V. portae*.

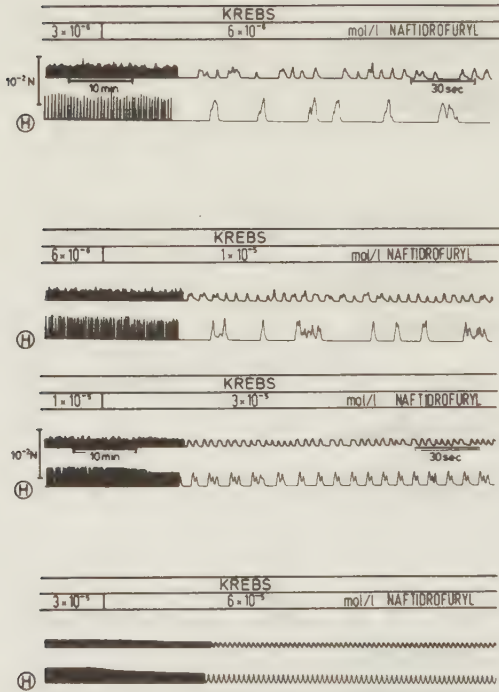


Abb. 24, Teil 2: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes steigender Naftidrofuryl-Konzentrationen (3×10^{-6} bis 6×10^{-5} mol/l) in der KREBS-Lösung auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten V. portae.

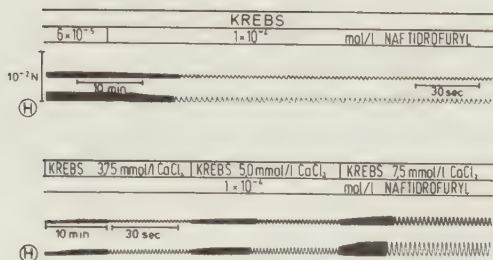


Abb. 24, Teil 3: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes steigender Naftidrofuryl-Konzentrationen (6×10^{-5} bis 1×10^{-4} mol/l) und anschließender Erhöhung der extrazellulären CaCl_2 -Konzentration in der KREBS-Lösung auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten V. portae.

4.6.2. Furosemid (Lasix^R)

Mit Furosemid wird eine weitere vasodilatorisch wirksame Substanz, die zur Therapie einiger Hypertonieformen eingesetzt wird, untersucht. Die fortlaufende Originalregistrierung (Abb. 25) bringt erst ab einer Furosemid-Konzentration von 1×10^{-5} mol/l im Inkubationsmedium eine geringgradige Beeinflussung der Gefäßaktivität zum Ausdruck. Es kommt am normo- und hypertensiven Präparat zu einer schwachen Frequenzabnahme um etwa 10 %. Die weitere Dosiserhöhung bewirkt nur eine minimale Frequenzreduktion. Was die Kontraktionskraft der Gefäße anbelangt, ist, entsprechend der stufenweisen Lasixkonzentrationssteigerung ab 3×10^{-5} mol/l, eine Abschwächung um jeweils 10 % zu beobachten. Die Fluktuationen der Einzelkontraktionskomplexe nehmen mit der Kon-

traktionskraft ab. Bei 10^{-3} mol/l Lasix in der KREBS-Lösung kommt es zum Erliegen der Spontanaktivität. Auch eine Erhöhung der extrazellulären Ca^{++} -Konzentration auf 7,5 mmol/l bleibt ohne Wirkung. Die relativ gute Reversibilität der Diuretika-bedingten Veränderungen im Aktivitätsverhalten zeigt eine etwa 20minütige abschließende Inkubation der Venenpräparate in normaler KREBS-Lösung. Unterschiede zwischen den Gefäßen normo- und spontan hypertensiver Tiere sind hinsichtlich der Lasixwirkung nicht festzustellen.

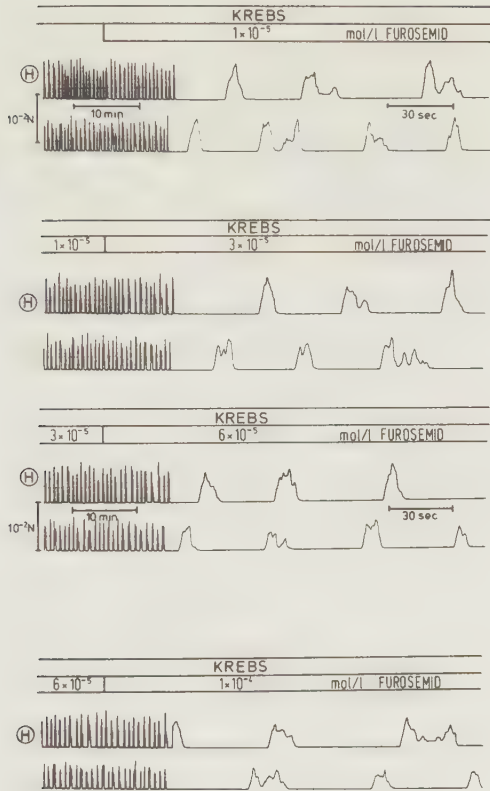


Abb. 25, Teil 1: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes steigender Furosemid-Konzentrationen (1×10^{-5} bis 1×10^{-4} mol/l) in der KREBS-Lösung auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten *V. portae*.

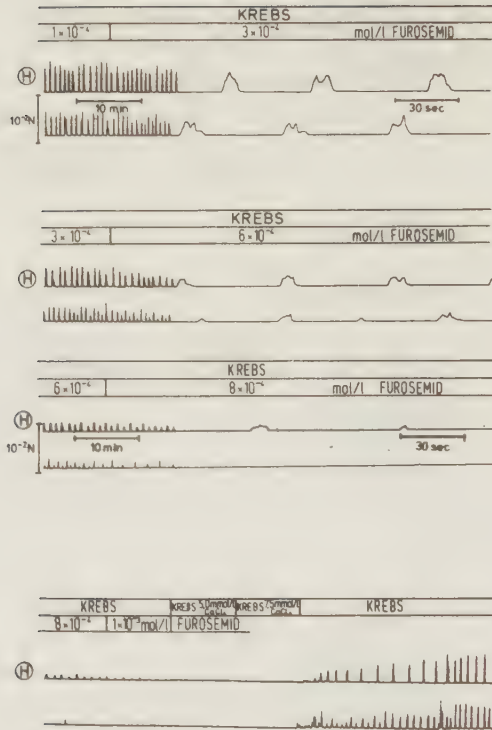


Abb. 25, Teil 2: Fortlaufende Originalregistrierung des Effektes steigender Furosemid-Konzentrationen (1×10^{-4} bis 1×10^{-3} mol/l) und anschließender Erhöhung der extrazellulären CaCl_2 -Konzentration in der KREBS-Lösung auf die isometrische mechanische Spontanaktivität der isolierten V. portae.

5. DISKUSSION

Die isolierte V.portae der Ratte weist ähnlich anderen glattmuskulären Organen vom single unit-Typ eine spontane mechanische Aktivität auf. Diese unterliegt einer charakteristischen rhythmischen Modulation. Ausgehend von einem Basaltonus - tonische Spannungskomponente - treten rhythmische Spannungsänderungen - phasische Komponente - auf. Die phasische Aktivität läuft in Form von Kontraktionskomplexen ab, die in Dauer, Amplitudenhöhe und Frequenz variieren. Derartiges Verhalten ist in der Spontanaktivität der V.portae von Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen zu beobachten (75, 91, 92, 95, 146, 159, 166, 181, 182, 207).

Bei dem Vergleich der mechanischen Spontanaktivität normo- und hypertensiver Ratten ist festzustellen: Die V.portae der normotensiven Tiere besitzt mit einer Kontraktionsfrequenz von 1,976/min. einen nahezu 40 % größeren Wert als die der hypertensiven, außerdem eine um 70 % höhere Anzahl an Fluktuationen pro Einzelkontraktionskomplex. Die Kontraktionskraft ist bei Präparaten normotensiver Ratten mit $0,940 \times 10^{-2}$ N um ca. 27% geringer ausgeprägt. Die Gefäße unterscheiden sich in der Zeitdauer der einzelnen Kontraktionskomplexe nur unwesentlich. Die mit 12,530 sec. um 13 % längere Einzelkontraktionsdauer der hypertensiven Präparate kommt durch die bei ihnen um 1,5 sec. längere Zeitspanne vom Erreichen des Kontraktionsmaximums bis zur Relaxation zustande.

Aufgrund der verschiedenen Versuchsbedingungen lassen sich diese Ergebnisse mit den Resultaten anderer Autoren (75, 146, 182) kaum vergleichen. Diese verwendeten für ihre Untersuchungen oft nur eine Längshälfte der V.portae, relativ geringe Ca^{++} -Konzentrationen im Inkubationsmedium und wählten eine kleinere passive Vordehnung. STRUBELT (182) stellt

in Untersuchungen an ausschließlich normotensiven Gefäßen eine Frequenz fest, die um 37 % höher liegt als unsere Werte. Er erhält jedoch für die Kontraktionsdauer mit sechs bis acht Sekunden und meist nur vereinzelt auftretenden Fluktuationen relativ niedrige Resultate. Während PEGRAM und LJUNG (146) eine Kontraktionsfrequenz von 2/min. und keine Unterschiede an Präparaten von normo- und hypertensiven Ratten beobachten, weist GREENBERG (75) an Gefäßen spontan hypertensiver Tiere eine größere Kontraktionskraft und auch -frequenz nach.

Neben kontraktilen und elastischen Eigenschaften besitzt die isolierte V.portae als dritte Komponente die Plastizität. Wird das Präparat zu Beginn der Untersuchungen in der isometrischen Meßeinheit passiv vorgedehnt, so entwickelt es eine schnelle kurzfristige Spannungszunahme, die daraufhin wieder zuerst rasch, dann zunehmend langsamer abnimmt, bis ein neues Spannungsgleichgewicht erreicht ist. Nach dessen Einstellung setzen spontane phasische Kontraktionen ein, deren Amplitudenhöhe eine Abhängigkeit von der passiven Vordehnung zeigen (95, 159, 207). Die zwischen den phasischen Kontraktionen sich einstellende Spannung, der Basaltonus, bleibt über den gesamten Verlauf des Versuches ziemlich konstant.

Unsere Resultate nach Veränderungen der Vorspannung stimmen mit JOHANSSONS (95) und SIGURDSSONS (166) Untersuchungen an der V.portae von Ratten und ZINNHOBLENS (207) Versuchen an Meerschweinchen überein. Hierbei wurde die passive Vordehnung sukzessive gesteigert, was zu einem analogen Zuwachs an Kontraktionskraft, bei annähernd konstanter Frequenz der spontanen Kontraktionskomplexe, führt. Bei einer Vorspannung von 1×10^{-2} N kann man bereits ein Maximum an spontaner Gefäßspannung erreichen, ohne andere Kontraktionsparameter dadurch negativ zu beeinflussen. Dies war auch der Grund, warum diese Größe der passiven Vordehnung für alle Untersuchungen gewählt wurde.

Unterschiede zwischen den Gefäßen normo- und hypertensiver Tiere im Aktivitätsverhalten, bei schrittweiser Erhöhung der Vorspannung, sind erst ab $1,5 \times 10^{-2}$ N festzustellen. Hier zeigt sich, daß bei Steigerung der Vordehnung bis 5×10^{-2} N die Kontraktionsamplitude am hypertensiven Gefäß kaum verändert wird, während sie am normotensiven Präparat ab $1,5 \times 10^{-2}$ N stetig abnimmt. Die Frequenz der Portalvenen hypertensiver Ratten erfährt bei Erhöhung der Vorspannung eine deutlichere Reduktion als die der Kontrolltiere. Die Ursachen dieser markanten "Stabilität" der hypertensiven Präparate gegenüber der Beanspruchung durch eine hohe passive Vordehnung liegen wohl in deren strukturellen Wandveränderungen. Diese sollen für einen Zuwachs an Versteifung und reduzierte Dehnbarkeit, die von vielen Autoren (1, 2, 81, 123, 138, 153) festgestellt wurden, verantwortlich sein. Die V.portae der normotensiven Ratten kann dagegen ab $1,5 \times 10^{-2}$ N Vorspannung ihre normale Spontanaktivität, aufgrund des etwas "elastischeren" Wandaufbaus, nicht aufrechterhalten und reagiert mit einem Nachlassen der Kontraktionskraft.

Als ein weiterer wichtiger Faktor, der die mechanische Spontanaktivität der V.portae massiv beeinflußt, ist die Osmolarität des Inkubationsmediums zu beachten. Bereits bei einer um 5 %, auf 314,6 mosmol/l, gesteigerten Osmolarität ist eine sofortige Zunahme an Kontraktionskraft festzustellen. Auf weitere Osmolaritätserhöhung um 25 %, auf 373 mosmol/l, antworten die normotensiven Gefäße, nach initial kurzzeitiger Amplitudenabnahme, wiederum mit Kontraktionskraftzuwachs. Die Präparate der spontan hypertensiven Ratten reagieren wie die der Kontrolltiere mit einer Verringerung der Frequenz, während die Kontraktionskraft, nach einer etwaigen anfänglichen Abschwächung, bald wieder die Normalwerte erreicht und nicht mehr weiter ansteigt. Die Ergebnisse, gewonnen an Portalvenen normotensiver Ratten, stimmen mit den Resultaten von ANDERSSON (5) und ARVILL (11) überein. Deutlich unterscheiden sich jedoch die Resultate nach einer Osmolaritätsanhebung um 50 %, auf 446 mosmol/l. ANDERSSON (5) und

ARVILL (11) beobachten nach ca. 15minütiger vollständiger Hemmung das Wiederauftreten einer Spontanaktivität, mit gegenüber der Norm verringerter Frequenz, aber erhöhter Kontraktionskraft. Hier stellen wir eine weitere Verminderung der Kontraktionsfrequenz und zugleich auch eine an normo- und hypertensiven Präparaten auf 85 bzw. 70% der Ausgangswerte abgeschwächte Kontraktionskraft fest. Es stellt sich die Frage nach den Ursachen des unterschiedlichen Reaktionsverhaltens normo- und spontan hypertensiver Portalvenen auf eine geringe Osmolaritätserhöhung im Inkubationsmedium von 14,5 bis 73 mosmol/l. Unsere Resultate weisen auf ähnliche Ionenregulationsmechanismen bei normo- und hypertensiven Gefäßen hin. Dies widerspricht der von JONSSON (105) und MCKINLEY (108) aufgestellten These, welche die durch Hyperosmolarität bedingten Gefäßreaktionen mit Na-K-Permeabilitätsveränderungen und Zellpotentialverschiebungen erklärt. SIGURDSON und JOHANSSON (165) glauben, daß der positiv ionotrope Effekt einer mäßigen Hyperosmolarität durch dieselben, noch unbekannten zellulären Veränderungen verursacht wird, welche bei deutlicher Hyperosmolarität zu einer langsamen Kontraktur der Gefäße führen, und nicht auf elektrischen Membranvorgängen beruht. Vielleicht liegt nicht zuletzt die Ursache des verschiedenen Reaktionsverhaltens der Präparate auf ein hyperosmotisches Inkubationsmedium in einer Beeinflussung des kontraktilen Apparates des Gefäßmuskels. ARNER und HELLSTRAND (10) vertreten die Ansicht, daß es sich um Veränderungen am Verhalten der Querbrücken und/oder Filamente handelt. Auf dieser morphologischen Basis könnte ein Großteil der fundamentalen Unterschiede des Spontanaktivitätsverhaltens der Gefäße schlechthin zu finden sein. Dies bedarf allerdings künftiger, umfangreicher, ultrastruktureller Untersuchungen.

Äthanol, das als Lösungsmittel für den Calciumantagonisten Nifedipin eingesetzt wird, hat einen konzentrationsabhängigen Eigeneffekt auf die mechanische Spontanaktivität der V.portae. Wir sehen, ähnlich EDGARIAN und Mitarbeiter (49),

an der V.portae der Ratte eine deutliche Hemmwirkung auf die Kontraktionskraft der Gefäße, bei Äthanolkonzentrationen von 0,1 % bis 30 % im Inkubationsmedium. Die Frequenz wird bei normo- und hypertensiven Gefäßen bis 1 % bzw. 3% negativ beeinflusst, hat bei 3 % bzw. 6 % in etwa Normalwerte und übersteigt bis zur Äthanolkonzentration von 10 % deutlich die Ausgangswerte um ca. 40% bei normotensiven und 20% bei hypertensiven Präparaten. Eine Alkoholkonzentration von 30 % in der extrazellulären Flüssigkeit induziert an allen Gefäßen einen schwachen tonischen Spannungsanstieg und bringt die Spontanaktivität zum Erliegen. PUSKIN und RUBIN (149) berichten, daß Äthanol in menschlichen Muskelpräparaten den Calciumtransport zu der Membran des Sarkoplasmatischen Retikulums hemmt. Pharmakologische Untersuchungen (161) deuten auf ein rasches Penetrationsvermögen des Alkohols durch Membranstrukturen hin, was eventuell eine Interferenz mit dem intrazellulären Ca^{++} -Transport zur Folge hat. Der an normo- und spontan hypertensiven Gefäßen ähnliche Äthanol-effekt gibt vielleicht einen Hinweis auf einen in den Grundzügen an allen Präparaten gleichen Ca^{++} -Regulationsmechanismus.

Nach der Besprechung der Faktoren Vordehnung und Osmolarität, deren Konstanterhaltung für jeden einzelnen Versuchsablauf eine unumgängliche Voraussetzung ist, steht die Diskussion des Kontraktions-, Relaxations- und Reaktivitätsverhaltens der V.portae an. Beim Ablauf dieser Mechanismen spielen die Calciumionen eine herausragende Rolle, wenn auch die exakte Darstellung ihrer Funktionen in diesem Zusammenhang noch immer nicht möglich ist (199). Viele Autoren können an Portalvenen von Ratten (14, 17, 70) und Meerschweinchen (160, 207) eine deutliche Abhängigkeit der spontanen und der durch Katecholamine oder KCl induzierten Aktivität von der extrazellulären Ca^{++} -Konzentration nachweisen.

Auch unsere Resultate zeigen, daß es in Ca^{++} -freiem Inkubationsmedium nach wenigen Minuten zum vollständigen Erliegen

der mechanischen Spontanaktivität kommt. Das Hinzufügen der normalen Ca^{++} -Konzentration von 2,5 mmol/l zu Ca^{++} -freier KREBS-Lösung läßt die Kontraktionen sofort wiederauftreten. Eine schrittweise Steigerung der Calciumionenkonzentration, beginnend bei Calcium nominell 0, zeigt, daß bereits ab 0,83 mmol/l CaCl_2 in der extrazellulären Flüssigkeit eine Spontanaktivität auftritt. Während die Frequenz mit weit höheren Werten als den normalen einsetzt, betragen die Amplituden nur etwa 10 % der möglichen Kontraktionskraft. Bis zu der in KREBS-Lösung üblichen Ca^{++} -Konzentration von 2,5 mmol/l kommt es allmählich zur Ausbildung der für 1×10^{-2} N passive Vordehnung sich optimal darstellenden mechanischen Spontanaktivität. Eine weitere Steigerung der Calciumionenkonzentration verstärkt zwar die Kontraktionskraft, hat aber bereits negativen Einfluß auf die Frequenz.

Diese Wirkung kann durch den dualistischen Effekt der Calciumionen im extrazellulären Raum erklärt werden (154, 156). Dabei soll es zu einer Stabilisierung der Membran und Änderung der intrazellulären Ca^{++} -Konzentration kommen. Große Bedeutung erlangt in diesem Zusammenhang die Tatsache, daß die Präparate normo- und hypertensiver Ratten auf Ca^{++} -Konzentrationsveränderungen im Inkubationsmedium in etwa gleich reagieren.

- Diese Ergebnisse stehen in krassem Widerspruch zu den Angaben einiger Autoren (143, 144, 146). So ist nach PANG (143, 144) die V.portae von spontan hypertensiven Ratten weniger als die der Kontrolltiere von der extrazellulären Ca^{++} -Konzentration abhängig. PEGRAM (146) spricht von einer Fähigkeit der hypertensiven Präparate, auch bei subnormalen Ca^{++} -Konzentrationen ihre Kontraktionsantwort auf Noradrenalin länger aufrechtzuerhalten. JONES (103) faßt die widersprüchlichen Resultate einiger Experimente an renal-, DOCA- und spontan hypertensiven Ratten zusammen. Einerseits wird von einer an den Gefäßen hypertensiver Tiere reduzierten Fähigkeit des Calciums zur Membranstabilisation und einer

verminderten Bindungsfähigkeit durch den Gefäßmuskel gesprochen, andererseits wird von einem längeren Zurückhalten der in den Kontraktionsprozeß miteinbezogenen Calciumionen berichtet. In diesem Zusammenhang dürften die weiterreichende Erforschung der Änderungen des Membranpotentials und der elektromechanischen Kopplung von Bedeutung sein.

Auch biochemische Untersuchungen vermögen dieses vage Bild der Calciumhomöostase der Gefäße kaum aufzuhellen. KWAN (117, 118) deutet an, daß möglicherweise die Zellmembran, noch mehr als das Sarkoplasmatische Retikulum, den Hauptsitz der intrazellulären Ca^{++} -Regulation darstellt. Unklar ist auch noch die Rolle der zyklischen Nukleotide, womit die Hypothese von ARNER (8,9) nicht widerlegt werden kann. Aufgrund des geringeren cAMP-Gehaltes hypertensiver Arterien und Venen spricht er von einer reduzierten Adenylcyclaseaktivität, die zur Kontraktionszunahme führt. Denn cAMP und Adenosin stimulieren gewöhnlich intrazelluläre Metabolismen, die das Calcium in intrazellulären Speichern binden und somit die Spontanaktivität der V. portae hemmen. Auch SJÖBERG und WAHLSTRÖM (169) sehen hierin die Ursachen einer verstärkten Spontanaktivität der V. portae, die in einer Amplitudenerhöhung und Frequenzreduktion zum Ausdruck kommt. Aufgrund möglicher Ca-Na-Wechselbeziehungen muß man in diesem Zusammenhang auch die Na-K-Pumpenaktivität der Gefäße hypertensiver Tiere berücksichtigen. Leider existieren auch hierüber nur konträre Auffassungen. Gegenwärtig mißt man einer verstärkten Na-K-Pumpenaktivität bei spontan hypertensiven Ratten große Bedeutung bei. Von der These, wonach bei Hochdrucktieren ein effektiverer Na-Ca-Gegenaustauschmechanismus abläuft, wird Abstand genommen (3,170). Nicht zuletzt aber sollte auf eine fundamentale Tatsache hingewiesen werden, wonach sich die Bedeutung des so oft als Calciumspeicher bezeichneten Sarkoplasmatischen Retikulums in der Zelle noch nicht absehen läßt (114). Wenn auch Calcium als ein regulierender Faktor im Kontraktions- und Relaxationsprozeß feststeht, so sind seine genauen Ansatzstellen an den kontraktilen Proteinen, die

sich nach ARNER und HELLSTRAND (9) während Hypertonie nicht verändern, unbekannt (206).

Man könnte also die Resultate unserer Untersuchungen, wonach bei Ca^{++} -Konzentrationsveränderungen in der extrazellulären Flüssigkeit keine Unterschiede zwischen Portalvenen normo- und hypertensiver Ratten bestehen, mit denen anderer Autoren dahingehend zusammenfassen, daß die unterschiedliche Spontanaktivität hypertensiver Tiere und Kontrollratten nicht primär auf verschiedenem transmembranärem Ca^{++} -Austausch zwischen extra- und intrazellulärem Raum beruhen dürfte.

KWAN (116) sieht eine mögliche Erklärung in der Anordnung der Membranvesikel. Einige seiner Untersuchungsergebnisse deuten darauf hin, daß bei Hypertonie ein geringerer Anteil von Vesikeln, die fähig sind Calcium zu akkumulieren, im Bereich der Zellmembran liegt. Dies könnte zu steigender Reagibilität und/oder verminderter Relaxationsfähigkeit der Gefäße führen. Möglicherweise liegt nicht zuletzt hierin die Ursache für die bei spontan hypertensiven Tieren mit 1,5 sec. um 20 % längere Zeitdauer vom Maximum der Spannungsentwicklung bis zur Relaxation des Gefäßes auf das Grundtonusniveau.

Sollten die hypertensiven Gefäße keine defekte Ca^{++} -Regulation aufweisen, sind die Ursachen des unterschiedlichen Spontanaktivitätsverhaltens wohl eher in anders ablaufenden Interaktionen der übrigen Ionen, wie Na^+ , K^+ , Mg^{++} usw. und/oder auf morphologischer bzw. neurohumoraler Ebene zu suchen.

Obwohl den Na-Ca-Wechselbeziehungen eine weitreichende Bedeutung zukommen mag (17, 20, 28, 110, 115, 160), ist in der Literatur die Funktion der Natriumionen im Kontraktions-Relaxations-Mechanismus unter Hypertonie noch nicht eindeutig dargestellt. Da die vorhandenen Theorien meist nur aufgrund der gewonnenen Resultate nach Natriumkonzentrationsverschiebungen, ohne Berücksichtigung des Na/Ca-Verhältnisses im In-

kubationsmedium der Gefäße, aufgestellt wurden, hielten wir es für erforderlich, mit einem konstanten Na/Ca-Quotienten zu arbeiten. Dieses Vorgehen ist den physiologischen Zuständen ähnlicher und damit aussagekräftiger.

Beim Austausch der normalen KREBS-Lösung durch eine Lösung, die einen Ca^{++} - und Na^{+} -Gehalt von 0,25 bzw. 13,6 mmol/l besitzt, läßt sich sofort ein Spannungsanstieg induzieren, der erst nach mehreren Minuten auf das Basaltonusniveau zurückkehrt. Allein hypertensive Gefäße sind dann noch in der Lage, über kurze Zeit eine schwache Spontanaktivität aufzubauen. Die Steigerung der Ca^{++} - und Na^{+} -Konzentration auf 0,83 bzw. 45,5 mmol/l ruft erst nach einer Latenzzeit von 15 Minuten ein schwaches Kontraktionsverhalten hervor. Dies ist am hypertensiven Gefäß deutlicher ausgeprägt. Eine weitere Erhöhung der Ionenkonzentrationen auf 1,5 mmol/l CaCl_2 bzw. 81,9 mmol/l NaCl führt zu normalem Kontraktionsverhalten mit einer um 50 % verminderten Kontraktionskraft an allen Gefäßen. Ein initialer Spannungszuwachs, der ununterbrochen von phasischen Kontraktionen überlagert wird, läßt sich auch durch Reduzierung der normalen Ionenkonzentrationen erreichen. Hier reagieren dann die Gefäße ähnlich wie auf Ca^{++} - und Na^{+} -Konzentrationssteigerung und entwickeln nach Relaxation auf Basaltonusebene eine in ihrer Kontraktionskraft reduzierte Spontanaktivität. Interessant in diesem Zusammenhang ist, daß, unter Wahrung des Ca/Na-Quotienten, die schrittweise Steigerung der Ionenkonzentrationen erst nach einer gewissen Latenzzeit von ca. 15 Minuten eine Spontanaktivität hervorruft, während die Reduzierung der Ionenkonzentrationen nach Lösungsaustausch stets hochfrequentes Kontraktionsverhalten induziert und dies sogar noch, nachdem die Aktivität bei einem Ca/Na-Verhältnis von 0,83/45,5 mmol/l bereits erloschen war.

Berücksichtigt man die Resultate aus den Versuchen mit Ca^{++} -Konzentrationsverschiebungen, kann man aufgrund der jetzt gewonnenen Ergebnisse davon ausgehen, daß die unterschiedlichen Reaktionen der normo- und hypertensiven Gefäße auf Ca-

und Na-Ionenkonzentrationsveränderungen, unter Konstanthaltung des Ca/Na-Quotienten, allein in einer differierenden Na^+ -Regulation ihre Ursache haben könnten. Diese Aussage bedarf der weiteren Überprüfung, weshalb wir uns zu Versuchen mit umfangreichen Na^+ -Konzentrationsverschiebungen, bei konstanter Ca-Ionenkonzentration im Inkubationsmedium, entschlossen.

Naheliegend war es, zunächst den Effekt einer Na^+ -freien KREBS-Lösung auf die mechanische Spontanaktivität zu untersuchen. In der Literatur wird hierzu von normotensiven Gefäßen berichtet, die auf den Austausch der normalen KREBS-Lösung durch eine Na^+ -freie KREBS-Lösung mit der Induktion einer tonischen Spannungskomponente reagieren. Nach Relaxation auf Basaltonusniveau folgt ein Sistieren der elektrischen und mechanischen Aktivität (17, 20, 26, 28, 50, 115, 160).

Unsere Untersuchungen an der V.portae der normotensiven Ratten stimmen hiermit überein. Deutlich unterscheiden sich jedoch die Präparate spontan hypertensiver Tiere. Bei ihnen ist die tonische Komponente ununterbrochen von kräftigeren phasischen Kontraktionen überlagert. Nach Relaxierung auf das Basaltonusniveau und anschließend erneuten langdauernenden, geringen tonischen Spannungsanstieg, verläuft die Spontanaktivität, manchmal anfangs kurz unterbrochen, zwar mit verminderter Frequenz, aber ansteigenden Amplituden, weiter. Dies wäre eventuell ein Hinweis darauf, daß die Gefäße der hypertensiven Ratten von der extrazellulären Na^+ -Konzentration weniger als die der Kontrolltiere abhängig sind. Dem widerspricht bereits die Tatsache, daß normo- wie hypertensive Präparate auf eine schrittweise Reduzierung der Na-Ionenkonzentration und isoosmolaren Ersatz des Natriums durch Saccharose gleich reagieren. Das Auftreten eines initialen Spannungsanstiegs, dem bald eine in ihrer Kontraktionskraft und -frequenz abgeschwächte Spontanaktivität folgt, ist für Na^+ -Konzentrationen von 81,9 und 45,5 mmol/l im In-

kubationsmedium typisch. Die weitere Verminderung der Natriumionen bringt die Aktivität aller Gefäße zum Erliegen.

Unterschiedliches Verhalten der Präparate läßt sich allerdings durch Versuche mit schrittweiser Reduzierung der Natriumionenkonzentration und isoosmotischem Ersatz des Natriums durch Cholinchlorid, bei konstanter Cl^- -Konzentration, erreichen. Es zeigt sich, daß bei einer NaCl-Konzentration von 81,9 mmol/l das hypertensive Präparat, im Gegensatz zum normotensiven, wieder bis auf das Basaltonusniveau relaxiert und sich sehr frequent weiter kontrahiert. Die Kontraktionskraft steigt dabei auf Werte, die das 1,5-fache der normalen Spontanaktivität betragen, an. Auf 45,5 mmol/l NaCl in der extrazellulären Flüssigkeit reagiert das hypertensive Gefäß nochmals ähnlich, verbleibt aber jetzt, wie das Kontrollpräparat, in einem erhöhten Dauertonus und ist in seiner Kontraktionskraft deutlich abgeschwächt. Die weitere Reduzierung der Natriumionenkonzentration läßt alle Präparate in einen Dauertonus ohne jegliche phasische Aktivität verfallen.

Faßt man die Resultate aus den Versuchen mit Na^+ -Konzentrationsveränderungen zusammen, ist abschließend eigentlich nur ein Unterschied zwischen normo- und hypertensiven Gefäßen im Verhalten in Natrium-freier KREBS-Lösung und in ihrer Reaktion auf isoosmolaren Ersatz des Natriums durch Cholinchlorid zu konstatieren. Vielleicht ist hierfür die bei hypertensiven Gefäßen höhere Membranpermeabilität für Kalium-, Chlorid- und Natriumionen verantwortlich, die JONES (98, 99, 100, 101) und LAURADO (122) nachweisen können. Die verstärkte Na-K-Pumpenaktivität bei spontan hypertensiven Ratten gilt als ein Versuch, den genetischen Defekt der Gefäßmembranpermeabilität zu kompensieren (3, 170).

Auf Veränderungen der NaHCO_3 - und NaH_2PO_4 -Konzentrationen im Inkubationsmedium reagieren normo- und hypertensive Präparate wiederum ähnlich. Eine Bikarbonat-freie Lösung und

isoosmotischer Ersatz des Natriums durch NaCl bedeutet Erlöschen der Spontanaktivität nach ca. 30 Minuten. Hierbei ist ein allmählicher Abfall der Kontraktionskraft und eine stark erhöhte Frequenz festzustellen. 7,2 mmol/l NaHCO_3 im Inkubationsmedium ermöglichen bereits eine annähernd normale Aktivität, mit noch leicht erhöhter Anzahl an Fluktuationen in den Einzelkontraktionskomplexen. Auf eine Lösung mit 24,0 mmol/l NaHCO_3 reagieren die Gefäße mit geringer Frequenzzunahme, bei relativ unveränderter Kontraktionskraft. Das Fehlen der normalen 1,2 mmol/l NaH_2PO_4 in der KREBS-Lösung hat eine minimale Kontraktionskraftzunahme zur Folge.

ALTURA et al. (4) hingegen sprechen in diesem Zusammenhang von keiner Beeinflussung der Amplitudenwerte und einer geringgradigen Frequenzreduktion an normotensiven Präparaten. Obwohl die Bedeutung des Na-Ca-Gegentransportes für den Gefäßtonus feststeht (19, 114), können wir aufgrund unserer Untersuchungen die Meinung von JONES (103) unterstützen, wonach die funktionelle Rolle eines Na-Ca-Transportes während Hypertonie noch der weiteren Klärung bedarf.

Geht man von einer erhöhten Gefäßmembranpermeabilität für Na^+ , K^+ und Cl^- und einer verstärkten Na-K-Pumpenaktivität bei spontan hypertensiven Tieren aus und berücksichtigt man die Bedeutung der Kaliumionen für die Aufrechterhaltung des Membranpotentials (190), stellt sich die Frage, ob und inwieweit die hypertensiven Gefäße durch Verschiebungen der extrazellulären K^+ -Konzentration in ihrem Kontraktionsverhalten, anders als die normotensiven, beeinflusst werden. Für ABBOUD (3) ist der Kompensationsversuch am Gefäßsystem hypertensiver Ratten, den hohen K^+ -Umsatz (100, 104) durch Erhöhung der Na-K-Pumpenaktivität auszugleichen, unzureichend.

In Versuchen mit K^+ -Konzentrationen von nominell 0 bis 5,9 mmol/l im Inkubationsmedium können wir keine meßbaren Unterschiede im Verhalten normo- und hypertensiver Präparate feststellen. Der Austausch der normalen KREBS-Lösung durch eine

K^+ -freie KREBS-Lösung bewirkt zunächst eine hochfrequente Aktivität mit stetigem Verlust an Kontraktionskraft, bis zum Sistieren der Spontanaktivität nach ca. 35 Minuten. Mit schrittweiser Steigerung der K^+ -Konzentration setzt die Aktivität bei 1,9 mmol/l KCl im Inkubationsmedium allmählich wieder ein und zeigt bei der üblichen K^+ -Konzentration von 5,9 mmol/l das normale Verhalten. Unterschiedlich reagieren die Präparate auf erhöhte K^+ -Konzentrationen im Extrazellularraum. Ab 5,9 mmol/l bis 23,6 mmol/l KCl steigt die Kontraktionskraft der normotensiven Gefäße um ca. 100 %, die der hypertensiven dagegen nur um ca. 50 % an. Während die Frequenz in etwa konstant bleibt, kommt es, besonders am hypertensiven Präparat, zu einer deutlichen Zunahme der Fluktuationen in den Einzelkontraktionskomplexen. Ab 29,5 mmol/l KCl wird ein tonischer Spannungszustand, überlagert von schwachen, hochfrequenten, phasischen Kontraktionen, induziert. Die weitere Steigerung der K^+ -Konzentration auf 35,4 mmol/l erhöht den Tonus nochmals und stoppt jegliche phasische Aktivität.

Die Blockade der α -Rezeptoren der Gefäßwand mit Phentolamin in den Dosen von 10^{-5} bis 3×10^{-4} mol/l ermöglicht, bei 35,4 mmol/l KCl im Extrazellularraum, die Relaxation der Präparate auf das Ausgangsniveau. Nach Induktion der tonischen Spannungskomponente durch Erhöhung der K^+ -Konzentration und anschließender α -Rezeptorblockade zeigen die Gefäße keine unterschiedlichen Reaktionen mehr.

In der Literatur wird der stimulierende Effekt einer erhöhten extrazellulären K^+ -Konzentration auf die mechanische Spontanaktivität der V. portae einem vermehrten transmembranären Ca^{++} -Influx, als Folge der K^+ -bedingten Membranpotentialreduzierung, zugeschrieben (17, 27, 33, 68, 125, 167). Vielleicht drückt sich die von ABBoud (3) zitierte Insuffizienz des Kompensationsversuches der Gefäße spontan hypertensiver Ratten, einen Ausgleich der erhöhten K^+ -Permeabilität durch Erhöhung der Na-K-Pumpenaktivität herbeizufüh-

ren, gerade bei einer Überladung des Extrazellularraumes mit hohen K^+ -Konzentrationen von 5,9 bis 23,6 mmol/l aus. Wie sollte man sich sonst die gegenüber den normotensiven Gefäßen viel schwächere Zunahme der Kontraktionskraft erklären? Mit unseren Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß Unterschiede zwischen den Portalvenen normo- und hypertensiver Ratten in der Ca^{++} - und Na^+ -Regulation aus dem Extrazellularraum kaum bestehen.

Da sich die Regulationsmechanismen für den Influx von Calcium-, Natrium- und Kaliumionen aus dem Extrazellularraum bei normo- und spontan hypertensiven Portalvenen anscheinend weitgehend ähneln, versuchten wir zu klären, inwieweit dies auch für Magnesium zutrifft.

In Mg^{++} -freier KREBS-Lösung kommt es an allen Gefäßen zu einem deutlichen Anstieg der Kontraktionskraft um ca. 30%, einer starken Erhöhung der Fluktuationen und minimaler Frequenzreduzierung. Die Steigerung der Mg^{++} -Konzentration auf das 2-, 3- und 4fache des Normalwertes bewirkt jeweils eine Verminderung der Amplituden um 20 % und der Frequenz um 10%.

ALTURA et al. (4) weisen nach, daß diese Antwort der Gefäße auf erhöhte Mg^{++} -Konzentrationen im Extrazellularraum nicht in Zusammenhang mit einer Hemmung der Na-K-ATPase-Aktivität oder Freisetzung bzw. Hemmung derselben durch vasoaktive Mediatoren der Gefäße steht. Da die Autoren die Hemmwirkung hoher Mg^{++} -Konzentrationen auf die Spontanaktivität durch Steigerung der extrazellulären Calciumionenkonzentration aufheben können, deuten sie an, daß möglicherweise Mg^{++} das Ca^{++} an der Zellmembran ersetzen kann und/oder mit ihm um dieselben funktionalen Bindungsorte kompetiert. Unsere Resultate bekräftigen diese Aussage.

Nach der Untersuchung etwaiger ionaler Ursachen für das verschiedene Spontanaktivitätsverhalten der V.portae normo- und hypertensiver Ratten war es naheliegend, sich mit dem Einfluß neuronaler Faktoren auseinanderzusetzen.

Die Versuche mit Stimulation der α -Rezeptoren der Gefäßwand durch Noradrenalin und anschließender α -Rezeptorblockade durch Phentolamin zeigen keine unterschiedlichen Reaktionen der Präparate. Alle Gefäße antworten auf 1×10^{-6} mol/l Noradrenalin im Inkubationsmedium mit einer Verdoppelung ihrer Kontraktionskraft. Höhere Konzentrationen, wie 3×10^{-6} und 1×10^{-5} mol/l Noradrenalin, induzieren einen tonischen Spannungsanstieg, begleitet von hochfrequenter, phasischer Aktivität. Die anschließende Blockade der α -Rezeptoren durch Phentolamin, in den Dosen von 3×10^{-6} bis 1×10^{-5} mol/l, führt zu einer Relaxation der Gefäße auf das Basaltonusniveau und läßt die normale Spontanaktivität an allen Präparaten zurückkehren. Es stellt sich also heraus, daß der Noradrenalineffekt durch hohe Dosen des α -Rezeptorblockers Phentolamin antagonisiert werden kann.

In der Literatur wird von einer an der V. portae hypertensiver Ratten stärker ausgeprägten Noradrenalin-induzierten Kontraktilität berichtet (74, 143, 146, 183). Eine verstärkte Reaktivität (Empfindlichkeit) auf Noradrenalin, wie sie im arteriellen Gefäßsystem hypertensiver Tiere, verglichen mit dem normotensiver, vorkommt (87, 88, 98, 120, 131, 195, 196, 202), scheint an der V. portae dagegen nicht vorhanden zu sein (74, 130). MULVANY (130) und WEBB (195, 196) glauben allerdings, daß es sich bei dieser größeren Reaktivität des arteriellen Gefäßsystems hypertensiver Ratten um eine postsynaptische Hyperreaktivität handelt. Denn die Reaktivität ist bei hypertensiven und normotensiven prinzipiell gleich, und erst nach Denervation der Gefäße oder Hemmung der Noradrenalinaufnahme adrenerger Nervenendigungen durch Kokain zeigen sich Unterschiede.

Unsere Untersuchungen an der V. portae der hypertensiven Ratten lassen weder auf eine vermehrte Reaktivität noch auf eine erhöhte Kontraktilität, induziert durch Noradrenalin, schließen. Zu betonen ist, daß wir, trotz Verwendung relativ hoher Dosen von Noradrenalin und dem α -Rezeptorblocker Phentolamin, keinen Anhaltspunkt für eine bei spontan hyperten-

siven Tieren verstärkte Kontraktilität erhalten.

ABBOUD (3) sieht als Fundamentalmechanismus, der für die verstärkte vaskuläre Resistenz während Hypertonie in Frage kommt, einen Gefäßmuskeldefekt, der mit normalem oder übertriebenem Sympathicotonus und erhöhter Membranpermeabilität gekoppelt ist. Ähnliche Membrandefekte sollen an sensorischen Endigungen arterieller Barorezeptoren vorkommen. Am arteriellen Gefäßsystem spontan hypertensiver Tiere wird auch eine reduzierte Anzahl präsynaptischer α_2 -Rezeptoren, eine verminderte parasympathische Hemmung der Noradrenalinfreisetzung und ein zunehmender α_1 -Rezeptor vermittelter Vasokonstriktortonus diskutiert (3). DAHLÖF et al. (40, 83, 150) sprechen von einer Bedeutung präsynaptischer β_2 -Adrenorezeptoren an Portalvenen spontan hypertensiver Ratten. Hierbei soll das adrenerge Neuron als Cotransmitter fungieren und auf Nervenstimulation eine gespeicherte Menge Adrenalin auf den präsynaptischen β_2 -Adrenorezeptor entlassen, worauf hier eine Noradrenalinfreisetzung erfolgt. Nach HEAD (83) läßt sich Noradrenalin, neben Adrenalin und Dopamin, in allen Segmenten von Rattengefäßen nachweisen, wobei Adrenalin direkt auf die Gefäßmuskulatur wirkt oder die Freisetzung von Transmitter-Noradrenalin über eine Aktivierung der präsynaptischen β -Adrenorezeptoren veranlaßt. Vielleicht sollte man, bis zur exakten Darstellung des sympathischen Einflusses auf die vaskuläre Reaktivität und Kontraktilität, das Vorhandensein einer bei hypertensiven Ratten verminderten parasympathischen Hemmung der Noradrenalinfreisetzung noch eingehender abklären. GOMES und TROLIN (73) weisen darauf hin, daß den hypertensiven Tieren eventuell ein vom ZNS auf das Gefäßsystem hinziehender Hemmechanismus fehlen könnte, der bei normotensiven Ratten vorhanden ist. Wie der sympathische Einfluß allerdings näher abläuft und ob ihm letztlich die Bedeutung zugesprochen werden kann, bleibt unklar (3).

In großem Umfang befaßten wir uns in unseren Untersuchungen über das Spontanaktivitätsverhalten der V.portae normo- und hypertensiver Ratten mit dem Einfluß verschiedener Calciumantagonisten. Diese gewinnen aufgrund ihres breiten Wirkungsspektrums als kardioprotektiv, antihypertensiv und nicht zuletzt antiarteriosklerotisch wirkende Pharmaka immer mehr an Bedeutung.

Es stellt sich heraus, daß die Spontanaktivität des hypertensiven Gefäßes bereits durch 1×10^{-9} mol/l Verapamil im Inkubationsmedium in ihrer Kontraktionskraft geschwächt wird. Dies ist am normotensiven Präparat erst ab 1×10^{-7} mol/l der Fall. Alle Gefäße zeigen dabei eine starke Frequenzerhöhung bis auf das Dreifache des Ausgangswertes. Durch 8×10^{-6} mol/l Verapamil wird die Spontanaktivität total gehemmt. Die anschließende Erhöhung der extrazellulären Ca^{++} -Konzentration zeigt, daß dieser Prozeß nur teilweise reversibel ist. Die Spontanaktivität des hypertensiven Präparates kehrt dabei mit stark reduzierter Kontraktionskraft und relativ normaler Frequenz, deutlicher als die des normotensiven, zurück.

VANHOUTTE (189) kann die Aktivität der V.portae der Ratte bereits durch $3,2 \times 10^{-7}$ mol/l Verapamil vollständig hemmen. Er arbeitete allerdings unter anderen Inkubationsbedingungen und ging nicht von einer maximalen Spontanaktivität aus.

Für Nifedipin ist ein meßbarer Einfluß auf das Kontraktionsverhalten der Gefäße ab Konzentrationen von 3×10^{-9} mol/l festzustellen. Die V.portae normo- und hypertensiver Tiere reagieren bei dieser Konzentration mit einer kurz dauernden, schwachen Kontraktionskraftzunahme. Dies ist ein Phänomen, welches bereits von SCHWARZ et al. (50, 111, 160) an der V.portae des Meerschweinchens beschrieben wird. Da in den Untersuchungen mit Nifedipin die Konzentration des Lösungsmittels Alkohol ständig unter 2 % gehalten wird, kann man davon ausgehen, daß die durch 3×10^{-9} mol/l Nifedipin beding-

te Kontraktionskraftzunahme einen Eigeneffekt des Calciumantagonisten darstellt. Sie ist also nicht auf das Äthanol zurückzuführen und könnte ohne die Alkoholeinwirkung sogar höher ausfallen. ERNST (50), KÖLLING und Mitarbeiter (111) sehen als mögliche Ursache eine Interaktion zwischen Nifedipin und membrangebundenem Calcium, wodurch die membranstabilisierende Funktion des Calciums teilweise aufgehoben wird. Eine Nifedipindosis von 6×10^{-8} mol/l im Inkubationsmedium ist in der Lage, die Amplituden der Spontanaktivität bis auf etwa 20 % der Ausgangswerte zu reduzieren. Eine anschließende Erhöhung der Ca^{++} -Konzentration zeigt, daß sich die Kontraktionskraft nur sehr schwach erholt, bei deutlicher Frequenzreduktion. Eine Frequenzverminderung am normo- und hypertensiven Präparat, wie sie durch Alkoholkonzentrationen bis zu 1% bzw. 3% im Inkubationsmedium auftritt, deutet darauf hin, daß die unter Nifedipineinwirkung am hypertensiven Gefäß zu beobachtende geringe Frequenzabnahme wohl durch das Äthanol allein bedingt ist. Die Konstanthaltung der Kontraktionsfrequenz des normotensiven Gefäßes, trotz Steigerung der Konzentration des Calciumantagonisten in der extrazellulären Flüssigkeit, läßt möglicherweise auf einen positiven Effekt des Nifedipins auf die Kontraktionshäufigkeit schließen. Die von uns gemessene Dosis von 1×10^{-7} mol/l Nifedipin im Inkubationsmedium, welche ausreichend ist, um die Spontanaktivität der V. portae total zu unterdrücken, stimmt mit der von VANHOUTTE (189) angegebenen Konzentration von $1,2 \times 10^{-7}$ mol/l in etwa überein. Dieser Hemmeffekt des Calciumantagonisten kann allerdings weder durch Steigerung der Ca^{++} -Konzentration, noch durch Auswaschen der Präparate in normaler KREBS-Lösung rückgängig gemacht werden.

Bei den Untersuchungen über den Einfluß steigender Dilzemkonzentrationen auf die mechanische Spontanaktivität der V. portae ist kein unterschiedliches Verhalten normo- und hypertensiver Präparate festzustellen. Durch schrittweise Steigerung der Dilzemdosis kann erst ab der relativ hohen Kon-

zentration von 3×10^{-7} mol/l im Inkubationsmedium eine konzentrationsabhängige Abnahme der Kontraktionskraft erreicht werden. Annähernd umgekehrt verhält es sich mit der Frequenz. Unter Dilzemeinwirkung wird diese, bei totalem Verlust der Fluktuationen der Einzelkontraktionskomplexe, mehr als verdoppelt. Durch 6×10^{-6} mol/l Dilzem sistiert die Spontanaktivität. Die Aktivität erholt sich relativ gut, wenn die extrazelluläre Calciumkonzentration verdreifacht wird. Es resultiert eine Kontraktionskraft von etwa 60 % der Ausgangswerte und eine leicht erhöhte Frequenz.

Ein Vergleich der drei Calciumantagonisten hinsichtlich ihres Hemmeffektes auf die Kontraktionskraft der V.portae zeigt, daß Dilzem erst in einer 100fach höheren Konzentration als die anderen Pharmaka wirksam ist. Eine totale Unterdrückung der Spontanaktivität wird durch alle drei Calciumantagonisten im Konzentrationsbereich von 1×10^{-7} bis 8×10^{-6} mol/l im Extrazellularraum erreicht. Es ergibt sich die Reihenfolge abnehmender Hemmstärke: Nifedipin, Dilzem, Verapamil.

Während die Frequenz am hypertensiven Präparat durch Nifedipin nicht verändert wird und am normotensiven Gefäß leicht ansteigt, erfährt sie durch Dilzem und Verapamil an allen Präparaten eine Erhöhung auf das Zwei- bis Dreifache der Ausgangswerte.

Was die Reversibilität durch Steigerung der extrazellulären Ca^{++} -Konzentration anbelangt, kann man bei Nifedipin von einer geringen Reversibilität, bei Verapamil von einer Teilreversibilität und bei Dilzem von einer relativ guten Reversibilität sprechen. Hierin stimmen unsere Ergebnisse mit den Resultaten von FLECKENSTEIN (55) in etwa überein.

Man kann zusammenfassend von annähernd gleicher Reaktion normo- und hypertensiver Gefäße auf Calciumantagonisten sprechen. Dies steht in Einklang mit den Resultaten, welche wir anhand von Calcium- und anderen Ionenkonzentrationsverände-

rungen in der extrazellulären Flüssigkeit gewinnen können. Sie erlauben den Schluß, von einem bei normo- und hypertensiven Portalvenen ähnlichen transmembranären Calciumaustausch zu sprechen.

Mit Naftidrofuryl (Dusodril^R) wurde eine vasoaktive Substanz, deren durchblutungsfördernde Wirkung durch noch nicht näher differenzierte Mechanismen (30) zustande kommt, untersucht.

Durch eine schrittweise Dusodrilkonzentrationssteigerung von 1×10^{-7} bis 1×10^{-4} mol/l im Inkubationsmedium kommt es zu einer Reduzierung der Kontraktionskraft der Spontanaktivität bis auf ca. 10% des Ausgangswertes. Auffallend ist, daß es an allen Präparaten, ähnlich dem Effekt bei 3×10^{-9} mol/l Nifedipin, durch 1×10^{-6} mol/l Naftidrofuryl zu einer kurzzeitigen, etwa dreiminütigen Aufhebung der Amplitudenabschwächung und einem leichten Wiederanstieg der Kontraktionskraft kommt. Eine deutliche Zunahme der Frequenz mißt man beim normo- und hypertensiven Gefäß ab 1×10^{-6} bzw. 3×10^{-6} mol/l Dusodril im Extrazellularraum. Hierbei zeigen die normotensiven Präparate anfangs noch ein komplexes Kontraktionsmuster, welches dann, schneller als bei den hypertensiven Gefäßen, zu einer hochfrequenten, fluktuationslosen Aktivität führt. Im Unterschied zu den Präparaten der Kontrolltiere zeigen sich unter dem Einfluß von 1×10^{-5} bis 3×10^{-5} mol/l Dusodril in den Einzelkontraktionskomplexen der hypertensiven Präparate verstärkt gut ausgebildete Fluktuationen. Eine Steigerung der extrazellulären Ca^{++} -Konzentration, bei Anwesenheit von 1×10^{-4} mol/l Naftidrofuryl, bringt eine Teilreversibilität. Die auf 10 % reduzierte Kontraktionskraft steigt an allen Gefäßen wieder auf 40 % der Ausgangswerte an. Die hohe Frequenz bleibt unbeeinflusst. Auffallend ist, daß Naftidrofuryl, ähnlich den beschriebenen Calciumantagonisten, ohne große Unterschiede bei normo- und hypertensiven Tieren, mit schrittweiser Konzentrationssteigerung eine konzentrationsabhängige Reduzierung der Kontraktionskraft und Zunahme der Frequenz bewirkt.

Die Dusodrilkonzentration, welche meßbare Effekte auf die Spontanaktivität der V.portae besitzt, kommt in etwa der des Dilzems gleich. Die erforderliche Dosis für eine totale Hemmung der Aktivität ist mit über 1×10^{-4} mol/l weit als zehnmal höher als die von Dilzem und Verapamil und tausendmal höher als die von Nifedipin. Worauf die Zunahme der Fluktuationen der Einzelkontraktionskomplexe unter Naftidrofuryleinfluß, gerade am normalerweise phasisch inaktiveren hypertensiven Gefäß, zurückzuführen ist, erfordert noch weitere Untersuchungen. Einer Klärung bedarf auch die bei normo- und hypertensiven Präparaten ähnliche Frequenzsteigerung unter dem Einfluß der Calciumantagonisten und Dusodril.

Mit Furosemid (Lasix^R) wird ein Diuretikum untersucht, dessen Wirkungsmechanismus, auf dem sein antihypertensiver Effekt beruht, noch weitgehend unbekannt ist.

Wir können, ohne Unterschiede zwischen normo- und hypertensiven Tieren, ab 1×10^{-5} mol/l Furosemid im Inkubationsmedium die Kontraktionskraft der V.portae konzentrationsabhängig vermindern und durch 1×10^{-3} mol/l total unterdrücken. Die Frequenz wird dabei nur geringgradig negativ beeinflusst. Während eine anschließende Erhöhung der extrazellulären Ca^{++} -Konzentration ohne Wirkung bleibt, zeigt sich nach Auswaschen der Präparate in normaler KREBS-Lösung eine gute Reversibilität.

DISTLER (47) ist der Meinung, daß eine systematische Beziehung zwischen Elektrolytveränderungen und Abnahme der Gefäßaktivität unter Diuretikaefluß nicht besteht. Er spricht vielmehr von einer möglichen Beeinflussung aktiver Transportmechanismen oder der Kationenbindungsfähigkeit der Membramukopolysaccharide. In dieselbe Richtung weist auch BLAUSTEINS (21) Hypothese von der antihypertensiven Bedeutung der Diuretika. Diese basiert auf einer Verhinderung des Nebeneffektes des Natriuretischen Hormons durch Diuretika, was die uneingeschränkte Funktion der Natriumpumpenaktivität bedeutet. Weil wir bei normo- und hypertensiven

Gefäßen von gleichen ionalen Regulationsmechanismen sprechen und sowohl unter Furosemideinwirkung als auch Ca^{++} -Konzentrationssteigerung keine unterschiedliche Reaktion der Präparate beobachten, schließen wir uns den Vermutungen DIST-
LERS (47) und BLAUSTEINS (21) an. Mit den von BIAMINO (16) an der V.portae der Ratte erzielten Ergebnissen stimmen unsere Resultate weitgehend überein. Zu berücksichtigen ist, daß wir, unter Verwendung einer doppelt so hohen passiven Vordehnung, bereits bei der Hälfte der von BIAMINO angegebenen Dosis, also ab 1×10^{-5} mol/l Furosemid, das Einsetzen eines Hemmeffektes auf die mechanische Spontanaktivität beobachten können.

6. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Berücksichtigung der Daten in der Literatur hinsichtlich Morphologie, Biochemie, Pharmakologie und Physiologie normo- und spontan hypertensiver Gefäße und die Resultate unserer Untersuchungen geben uns zu folgenden Überlegungen und Theorien Anlaß:

1. Die markanten Unterschiede der isometrischen mechanischen Spontanaktivität der V.portae normo- und spontan hypertensiver Ratten sind anscheinend nicht auf verschiedene Ionenregulationsmechanismen zwischen Extra- und Intrazellularraum zurückzuführen.
2. Aufgrund der bei normo- und hypertensiven Portalvenen gleichen transmuralen Druckverhältnisse, des gleichen Reaktivitätsverhaltens, der gleichen intrazellulären Ionenkonzentrationen und dem gleichen energetischen Umsatz sind wir der Meinung, daß die Ursachen des unterschiedlichen Spontanaktivitätsverhaltens primär genetisch determiniert sind und neurogene Einflüsse eine größere Rolle spielen als zirkulatorische. Inwieweit das sympathische und parasympathische Nervensystem in den Krankheitsprozeß miteinbezogen sind, läßt sich noch nicht genau abschätzen und sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.
3. Das Augenmerk sollte bei künftigen Nachforschungen auch auf dem histologischen Aufbau der Gefäßwand der hypertensiven Tiere liegen, die sich durch Hyperplasie und zunehmende 'Versteifung' auszeichnet. Es sind eingehendere ultrastrukturelle Untersuchungen erforderlich, um das morphologische Baugerüst, über das die Querbrückenaktionen wirksam werden, detailliert darstellen zu können. Interessant in diesem Zusammenhang sind die von MULVANY (132) gewonnenen Resultate. Demnach liegen mehr als die Hälfte der aufeinanderfolgenden elastischen Komponenten intra-

zellulär. Dies reicht aber noch nicht aus, um die wahren mechanischen Eigenschaften der Querbrücken zu bestimmen, da eine genaue Analyse der intrazellulären, nicht zu den Querbrücken zählenden, und der extrazellulären elastischen Komponenten aussteht. GABELLA (64) legt Wert auf die Erforschung der physikalischen Eigenschaften des Sarkolemm. Dies würde zu einem besseren Verständnis der mechanischen Fähigkeiten der glatten Muskulatur führen. Ein mechanisches Bindeglied zwischen Zellmembran und extrazellulären Kollagenfibrillen ist wahrscheinlich, aber nicht bewiesen. Auf diesen genetisch bedingten Voraussetzungen und eventuell veränderten intrazellulären Bedingungen beruht vielleicht die Fähigkeit des kontraktilen Apparates der hypertensiven Gefäße, eine größere Spannung zu entwickeln.

4. Da es an der V.portae, wie an den übrigen Gefäßen des Niederdrucksystems hypertensiver Tiere, zu einer reduzierten Wanddehnbarkeit kommt, ist auch sie mitverantwortlich für die haemodynamischen Konsequenzen eines solchen strukturellen Umbaus: Eine direkte Folge ist die Zunahme des venösen Rückflusses, bedingt durch die verminderte Gefäßkapazität, woraus ein Anstieg der kardialen Vorlast resultiert. Nach ABOUD (3) kommt es, vereint mit einem Gefäßmuskeldefekt arterieller Gefäße, normalem oder übertriebenem Sympathikotonus, verminderter Empfindlichkeit arterieller Barorezeptoren, progressiv zunehmender linksventrikulärer Hypertrophie und kardialer Nachlast und eventuell noch unter Mitwirkung renaler Faktoren zur Manifestierung der Bluthochdruckerkrankung.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Das Verhalten der isometrischen mechanischen Spontanaktivität der V.portae normo- und spontan hypertensiver männlicher Wistar Kyoto Ratten wurde unter verschiedenen Inkubationsbedingungen untersucht. Die phasische Aktivität der Gefäße läuft in Form von Kontraktionskomplexen ab, die in Dauer, Amplitudenhöhe und Frequenz variieren.

Bei Inkubation in normaler KREBS-Lösung zeigen sich im mechanischen Spontanaktivitätsverhalten deutliche Unterschiede zwischen normo- und hypertensiven Gefäßen. Die V.portae der normotensiven Tiere hat mit einer Kontraktionsfrequenz von 1,976 pro Minute einen fast 40 % höheren Wert als die der hypertensiven Tiere (1,418 pro Minute) und besitzt eine um ca. 70 % größere Anzahl an Fluktuationen pro Einzelkontraktionskomplex. Die Kontraktionskraft der normotensiven Präparate ist, mit einem durchschnittlichen Wert von $0,940 \times 10^{-2}$ N, um ungefähr 27 % geringer als die der hypertensiven Gefäße ($1,276 \times 10^{-2}$ N). Die Zeitdauer der Einzelkontraktionskomplexe ist bei normotensiven Gefäßen mit 11,07 Sekunden um ca. 13 % kürzer als die der hypertensiven Präparate (12,53 Sekunden).

Bei einer passiven Vordehnung von 1×10^{-2} N stellt sich die mechanische Spontanaktivität der V.portae optimal dar. Es kann sich eine maximale Kontraktionskraft entwickeln, ohne daß gleichzeitig ein negativer Effekt auf Frequenz und Fluktuation folgt.

Die Steigerung der Vorspannung von 1,5 bis 5×10^{-2} N bewirkt nur am normotensiven Gefäß eine stetige Abnahme der Kontraktionsamplituden.

Eine mäßige Hyperosmolarität hat nur am normotensiven Präparat eine Zunahme der Kontraktionskraft zur Folge. Eine Osmolaritätssteigerung um 50 % bewirkt an allen Gefäßen, neben einer weiteren Frequenzreduktion, eine Abschwächung der Amplituden.

Äthanol in den Konzentrationen von 0,1 bis 30 % hat auf die Kontraktionskraft aller Gefäße eine deutliche Hemmwirkung und induziert ab 30 % im Inkubationsmedium einen tonischen Spannungsanstieg, bei vollständiger Unterdrückung der phasischen Aktivität.

Auf Ca^{++} -Konzentrationsveränderungen im Extrazellularraum reagieren die Präparate relativ gleich. Der schrittweisen Erhöhung der Ca^{++} -Konzentration folgt eine konzentrationsabhängige Zunahme der Amplituden.

Eine KREBS-Lösung mit nur 10 % der normalen Ca^{++} - und Na^{+} -Konzentrationen, bei konstantem Ca/Na -Quotienten, bewirkt einen initialen tonischen Spannungsanstieg, der allmählich auf das Basaltonusniveau relaxiert. Anschließend sind nur die hypertensiven Gefäße schwach spontan aktiv. Auf die weitere Steigerung der Ca^{++} - und Na^{+} -Konzentrationen reagieren die hypertensiven Präparate, deutlicher als die normotensiven, mit steigender phasischer Aktivität. In Natrium-freier KREBS-Lösung (Ca -2,5-Lösung) kommt es zur Induktion einer tonischen Spannungskomponente an allen Gefäßen. Während die Spontanaktivität an normotensiven Präparaten sistiert, läuft die phasische Aktivität der V.portae hypertensiver Tiere ununterbrochen, auch nach Relaxation auf das Grundtonusniveau, weiter.

Auf eine Reduzierung der Na^{+} -Konzentration und isoosmolaren Ersatz durch Saccharose reagieren alle Präparate mit einer Abschwächung der Kontraktionskraft und -frequenz. Ab 13,6 mmol/l NaCl kommt es zum Erliegen der Spontanaktivität.

Dient Cholinchlorid als isoosmotischer Ersatz für NaCl, so induziert dies an allen Gefäßen eine tonische Komponente, auf deren Basis besonders die Aktivität des normotensiven Präparates sehr stark eingeschränkt ist. Hypertensive Gefäße hingegen relaxieren noch bei Na^{+} -Konzentrationen von 81,9 bzw. 45,5 mmol/l fast bis auf das Basaltonusniveau und zeigen ein deutliches hochfrequentes Kontraktionsverhalten.

Auf Veränderungen der Bikarbonat- und Phosphationenkonzentrationen im Inkubationsmedium reagieren alle Gefäße ähnlich. Eine HCO_3^- -freie KREBS-Lösung bewirkt, nach anfänglicher Frequenzerhöhung, ein Sistieren der Spontanaktivität. Die Hälfte der normalen Bikarbonatkonzentration ermöglicht nahezu normales Kontraktionsverhalten. Die doppelte der üblichen HCO_3^- -Konzentration steigert die Frequenz, ohne die Kontraktionskraft wesentlich zu beeinflussen. Das Fehlen von $1,2 \text{ mmol/l NaH}_2\text{PO}_4$ in der KREBS-Lösung führt zu geringgradiger Erhöhung der Amplituden.

Auf Kaliumionenkonzentrationsveränderungen im Bereich von 0 bis $5,9 \text{ mmol/l}$ reagieren normo- und hypertensive Gefäße ab $1,9 \text{ mmol/l}$ mit konzentrationsabhängiger Kontraktionskraftzunahme. Bis $23,6 \text{ mmol/l KCl}$ beträgt der Amplitudenzuwachs 100 % am normotensiven und 50 % am hypertensiven Präparat. $29,6 \text{ mmol/l KCl}$ induzieren einen tonischen Spannungszuwachs, auf dessen Ebene bei $35,4 \text{ mmol/l KCl}$ im Extrazellularraum die phasische Aktivität zum Erliegen kommt. Anschließende α -Rezeptorblockade mittels Phentolamin führt zu Relaxation der Gefäße auf das Grundtonusniveau.

In Magnesium-freier KREBS-Lösung kommt es an allen Präparaten zu einem deutlichen Anstieg der Kontraktionskraft, starker Fluktuationszunahme und minimaler Frequenzreduzierung. Erhöhte Mg^{++} -Konzentrationen bewirken an allen Gefäßen eine Abschwächung der Amplituden und der Kontraktionsfrequenz.

Die Stimulation der α -Rezeptoren der Gefäßwand mit $1 \times 10^{-6} \text{ mol/l}$ Noradrenalin führt an normo- und hypertensiven Präparaten zu einer Verdopplung der Kontraktionskraft. Eine Konzentrationszunahme bis $1 \times 10^{-5} \text{ mol/l}$ bewirkt einen tonischen Spannungszuwachs mit Abschwächung der phasischen Aktivität. Die anschließende α -Rezeptorblockade mittels Phentolamin führt zur Relaxation der Gefäße und normaler Spontanaktivität.

Weitgehend ähnlich reagieren normo- und hypertensive Portalvenen auf steigende Konzentrationen der Calciumantagonisten Verapamil, Nifedipin und Dilzem, des Vasodilatans Naftidrofuryl und des Diuretikums Furosemid, mit einem konzentrationsabhängigen, allmählichen Nachlassen der Kontraktionskraft. Eine meßbare Hemmwirkung läßt sich für Naftidrofuryl und Dilzem erst ab 1×10^{-7} bzw. 3×10^{-7} mol/l im Extrazellularraum feststellen. Dies sind Konzentrationen, die etwa das 100fache der Wirkungs Dosen von Nifedipin und Verapamil betragen. Die Spontanaktivität wird durch Calciumantagonisten in den Konzentrationen von 1×10^{-7} bis 8×10^{-6} mol/l und durch eine Naftidrofurylkonzentration von 1×10^{-4} mol/l unterdrückt. Während die Frequenz unter Nifedipineinwirkung am hypertensiven Gefäß nicht verändert wird und am normotensiven Präparat leicht ansteigt, erfährt sie durch Dilzem, Verapamil und Naftidrofuryl an allen Gefäßen eine deutliche Zunahme. Man kann, nach Erhöhung der extrazellulären Ca^{++} -Konzentration, bei Nifedipin von einer geringen Reversibilität, bei Verapamil und Naftidrofuryl von einer Teilreversibilität und bei Dilzem von einer relativ guten Reversibilität sprechen.

Das Diuretikum Furosemid hemmt die Spontanaktivität der V. portae ab 1×10^{-5} mol/l und unterdrückt sie durch 1×10^{-3} mol/l. Reversibilität ist nur durch Auswaschen der Gefäße in normaler KREBS-Lösung zu erreichen.

SUMMARY

THE MECHANICAL SPONTANEOUS ACTIVITY OF THE ISOLATED PORTAL VEINS OF NORMOTENSIVE AND SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS:

EFFECTS OF CONDITIONS OF INCUBATION AND OF SEVERAL CALCIUM ANTAGONISTS RESPECTIVELY OF DIFFERENT VASODILATORY EFFECTING DRUGS

The pattern of the isometric mechanical spontaneous activity of the portal veins of normotensive and spontaneously hypertensive male Wistar Kyoto rats was studied under different conditions of incubation. The phasic activity of the vessels can be seen in the form of complex contractions varying in duration, amplitude and frequency.

Normo- and hypertensive veins incubated in normal KREBS-solution show great differences in their mechanical spontaneous activity. The portal veins of the normotensive animals with a frequency of 1,976 per minute have a value that is almost 40% higher than the one of the hypertensive animals (1,418 per minute) and show a fluctuation per single complex wave form of about 70% higher. The tension of the normotensive vessels is with an average value of $0,940 \times 10^{-2}$ N about 27% weaker than the one of the hypertensive vessels ($1,276 \times 10^{-2}$ N). The duration of the single complex wave forms is with 11,07 sec. in normotensive veins about 13% shorter than in hypertensive veins (12,53 sec.).

The mechanical spontaneous activity of the portal vein is seen best using a passive prestretching of 1×10^{-2} N. A maximal tension can be developed without being followed by a negative effect on frequency and fluctuation at the same time. Increasing prestretching from 1,5 to 5×10^{-2} N induces a permanent reduction of tension only in normotensive vessels.

A low hyperosmolarity induces an addition of amplitude only in normotensive veins. A rise of osmolarity of 50 % causes a decrease of tension and a further reduction of frequency in all vessels.

In the concentrations of 0,1 to 30% ethanol intensively weakens the tension of all veins and induces in concentrations higher than 30% a tonic rise in amplitudes under total suppression of the phasic activity.

When extracellular concentrations of calcium are changed all vessels show similar reaction. The gradual increase of the Ca^{++} -concentration is followed by an increase of amplitudes dependent on the concentration.

A KREBS-solution with only 10% of the normal Ca^{++} - and Na^{+} -concentration, under a constant Ca/Na-quotient, induces an initial tonic increase in tension which slowly relaxes back to the level of the basal tonus. Subsequently only hypertensive vessels show weak spontaneous activity. Further increase of Ca^{++} - and Na^{+} -concentration induces rising phasic activity more evidently in hypertensive than in normotensive veins. In a Na^{+} -free KREBS-solution (Ca-2,5-solution) there is an induction of a tonic component in tension in all vessels. Contrary to the normotensive vessels the phasic activity of the hypertensive portal veins continues even after relaxation to the basal tonus level.

Decrease of Na^{+} -concentration and isoosmolar substitute by saccharosis induces a reduction of tension and frequency in all vessels. From 13,6 mmol/l NaCl there is no more spontaneous activity.

Cholinchlorid as an isoosmolar substitute for NaCl induces, in all vessels, a tonic component with a great restriction of activity especially in normotensive veins. On the other hand hypertensive vessels relax even in Na^{+} -concentrations of 81,9 respectively 45,5 mmol/l nearly to the basal tonus level and show a clear activity of high frequency.

Changes in external HCO_3^- and H_2PO_4^- -concentrations induce similar reactions in all veins. After an initial increase of frequency there is no more spontaneous activity in HCO_3^- -free KREBS-solution. Half of the normal HCO_3^- -concentration permits an almost normal spontaneous activity. Doubled HCO_3^- -concentration increases frequency without essentially influencing the tension. The absence of 1,2 mmol/l NaH_2PO_4 in KREBS-solution induces minimal rise of amplitudes.

All vessels react on changes of potassium concentration in the range of 0 to 5,9 mmol/l from 1,9 mmol/l with an increase of tension dependent on concentration. Up to 23,6 mmol/l KCl the increase of amplitudes is 100% in normotensive and 50% in hypertensive veins. 29,6 mmol/l KCl induce a tonic rise of tension and 35,4 mmol/l KCl stop phasic activity. The following blockade of α -receptors, by using phentolamine, leads to relaxation of the vessels to the basal tonus level.

In Mg^{++} -free KREBS-solution there is a clear increase in tension, a great rise of fluctuation and a minimal reduction of frequency in all vessels. Increased Mg^{++} -concentrations induce a weakening of amplitudes and frequency in all veins.

The stimulation of the α -receptors with 1×10^{-6} mol/l norepinephrine leads to a doubled tension in normo- and hypertensive vessels. A rise in concentration to 1×10^{-5} mol/l causes a tonic tension response by weakening the phasic activity. The following α -receptor blockade by using phentolamine induces a relaxation of the veins and normal spontaneous activity.

Normo- and hypertensive portal veins react almost similarly on increasing concentrations of calcium antagonists as verapamil, nifedipine and diltiazem, of the vasodilatory substance naftidrofuryl and of the diuretic agent furosemide,

with a gradual decrease of tension, dependent on concentration. A measurable suppressive effect is shown by concentrations of naftidrofuryl and dilzem only from 1×10^{-7} respectively 3×10^{-7} mol/l. These concentrations are about a hundred times higher than the doses of nifedipine and verapamil. The spontaneous activity is suppressed by calcium antagonists in the concentrations from 1×10^{-7} to 8×10^{-6} mol/l and by a naftidrofuryl concentration of 1×10^{-4} mol/l. Under the influence of nifedipine, frequency does not change in the hypertensive vessel and slightly increases in the normotensive vein. Dilzem, verapamil and naftidrofuryl induce a distinct rise of frequency in all vessels. After increasing extracellular calcium concentration, under the influence of nifedipine the spontaneous activity shows a slight reversibility, while there is a partial reversibility under verapamil and naftidrofuryl, and a relatively good reversibility under dilzem.

The diuretic substance furosemide inhibits the spontaneous activity of the portal vein from 1×10^{-5} mol/l and suppresses it by 1×10^{-3} mol/l. Reversibility is only obtained by washing out the vessels in normal KREBS-solution.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. AALKJAER, C.:
Structure and function of arterial and venous resistance vessels in SHR and normotensive rats.
Acta Physiol. Scand. 105, 1, 14 A (1979)
2. AALKJAER, C.:
Morphological and mechanical properties of small mesenteric arteries and veins in SHR.
Acta Physiol. Scand. 107, 309-312 (1979)
3. ABBOUD, F.M.:
The sympathetic system in hypertension.
Hypertension Suppl. II, Vol. 4, No.3 (1982)
4. ALTURA, B.M., B.T. ALTURA, A. CARELLA, M.V. TURLAPATY:
Ca²⁺ coupling in vascular smooth muscle: Mg²⁺ and buffer effects on contractility and membrane Ca²⁺ movements.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 60 (1982)
5. ANDERSSON, Ch., P. HELLSTRAND, B. JOHANSSON, A. RINGBERG:
Contraction in venous smooth muscle induced by hypertonicity. Calcium dependence and mechanical characteristics.
Acta Physiol. Scand. 90, 451-461 (1974)
6. ANDRESEN, M.C., S. KURAOHA, A.M. BROWN:
Baroreceptor function and changes in strain sensitivity in normotensive and SHR.
Circ. Res. 47, 6 (1980)
7. ANTONACCIO, M.J., T. CAVALIERI:
Ontogenesis of hypertension and responsiveness to antihypertensive agents in SHR.
Blood Vessels 17, 78-90 (1980)
8. ARNER, A.:
Energy turnover and mechanical properties of smooth muscle.
Acta Physiol. Scand. Suppl. 505 (1982)
9. ARNER, A., P. HELLSTRAND:
Energy turnover and mechanical properties of resting and contracting aortas and portal veins from normotensive and spontaneously hypertensive rats.
Circ. Res. 48, 4 (1981)
10. ARNER, A., P. HELLSTRAND:
Contraction of the rat portal vein in hypertonic and isotonic medium: rates of metabolism.
Acta Physiol. Scand. 110, 69-75 (1982)

11. ARVILL, A., B. JOHANSSON, O. JONSSON:
Effects of hyperosmolarity on the volume of vascular smooth muscle cells and the relations between cell volume and muscle activity.
Acta Physiol. Scand. 75, 484-495 (1969)
12. ASAAD, M.M., M.J. ANTONACCIO:
Vascular wall renin in SHR.
Hypertension 4, 4 (1982)
13. ASHTON, F.T., A.V. SOMLYO, A.P. SOMLYO:
The contractile apparatus of vascular smooth muscle: Intermediate high voltage Stereo electron microscopy.
J. Molec. Biol. 98, 17-29 (1975)
14. AXELSSON, J., B. WAHLSTRÖM, B. JOHANSSON, O. JONSSON:
Influence of the ionic environment on spontaneous electrical and mechanical activity of the rat portal vein.
Circ. Res. 21, 609-618 (1967)
15. BHALLA, R.C.:
Characteristic of hormone stimulated adenylatecyclase in vascular smooth muscle. Altered activity in SHR.
Blood Vessels 19, 109-116 (1982)
16. BIAMINO, G.:
Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung der Diuretika Furosemid, Bumetamide und Piretanide auf die isolierte Gefäßmuskulatur von Ratten.
Z. Kardiol. 67, 195 (1978), Abstrakt 39
17. BIAMINO, G., B. JOHANSSON:
Effect' of calcium and sodium on contracture tension in the smooth muscle of rat portal vein.
Pflügers Arch. 321, 143-158 (1970)
18. BIANCHI, C.P., T.C. BOLTON:
Action of local anaesthetics on coupling systems in muscle.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 157, 388-405 (1967)
19. BLAUSTEIN, M.P.:
Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: A reassessment and a hypothesis.
Amer. J. Physiol. 232, c165-c173 (1977)
20. BLAUSTEIN, M.P.:
The role of Na-Ca-exchange in the regulation of tone in vascular smooth muscle. Excitation-Contraction Coupling in Smooth Muscle, R. Casteels et al. (eds.), Elsevier/North-Holland, Biomedical Press, 101-108 (1977)

21. BLAUSTEIN, M.P.:
Why diuretics are effective antihypertensive agents:
a hypothesis. In: Diuretika/ 2. Diuretika-Symposium
Paris 1981. Hrsg. v. F. Krück, A. Schrey. Berlin, Heidelberg, New York: Springer (1981)
22. BONACCORSI, A., K. HERMSMEYER, C.B. SMITH, D.F. BOHR:
Norepinephrine release in isolated arteries induced by
 K^+ -free solution.
Amer. J. Physiol. 232, H140-H145 (1977) or Amer. J.
Physiol.: Heart Circ. Physiol. 1, H140-H145 (1977)
23. BOZLER, E.:
Conduction, automaticity and tonus of visceral muscles.
Experientia 4, 213-218 (1948)
24. BRADING, A., E. BÜLBRING, T. TOMITA:
The effect of sodium and calcium on the action potential
of the smooth muscle of the guinea-pig taenia coli.
J. Physiol. (London) 200, 637-654 (1969)
25. BREEMEN, C. van, P. AARONSON:
 Ca^{++} -movements in smooth muscle.
Chest 78, Suppl. 1, 157-165 (1980)
26. BREEMEN, C. van, P. AARONSON, R. LOUTZENHISER:
Sodium-calcium interactions in mammalian smooth muscle.
Pharmacol. Rev. 30, No.2, 167-208 (1979)
27. BREEMEN, C. van, P. LESSER:
The absence of increased membrane calcium permeability
during norepinephrine stimulation of arterial smooth
muscle.
Microvasc. Res. 3, 113-114 (1971)
28. BRIGGS, A.H., S. MELVIN:
Ion movements in isolated rabbit aortic strips.
Amer. J. Physiol. 201, 365-368 (1961)
29. BROCK, T.A., J.B. SMITH, H.W. OVERBECK:
Relationship of vascular sodium-potassium pump activity
to intracellular sodium in hypertensive rats.
Blood Pressure Council. Suppl. II, Hypertension, 4, 3 (1982)
30. BRUCH, H.P.:
Zur quantitativen und qualitativen Wirksamkeit von Naf-
tidrofuryl an sklerotischen veränderten menschlichen Ge-
fäßen.
Angio 3, 1, 53-58 (1981)

31. BÜSSOW, H., U. WULFHEKEL:
Die Feinstruktur der glatten Muskelzellen in den großen muskulären Arterien der Vögel.
Z. Zellforsch. mikrosk. Anat. 125, 339-352 (1972)
32. BURNSTOCK, G., M.E. HOLMAN, C.L. PROSSER:
Electrophysiology of smooth muscle.
Physiol. Rev. 43, 482-527 (1963)
33. CARRIER, O., R.K. HESTER, H.A. JUREVICS, T.E. TENNER:
Influence of magnesium on calcium- and potassium-related responses in vascular smooth muscle.
Blood Vessels 13, 321-337 (1976)
34. CARSTEN, M.:
Tropomyosin from smooth muscle of the uterus.
Biochemistry 7, 960-967 (1968)
35. CASPAR, D.L.O., D.A. GOODENOUGH, L. MAKOWSKI, W.C. PHILLIPS:
Gap junction structures. I. Correlated electron microscopy and X-ray diffraction.
J. Cell Biol. 74, 606-628 (1977)
36. COHN, J.N.:
Vasodilator therapy - implications in acute myocardial infarction and congestive heart-failure.
Am. Heart J. 103, 4, 773-778 (1982)
37. COLLIS, M.G., B.J. ALPS:
Mesenteric vasculature reactivity to noradrenaline during the development of renal hypertension in the rat.
Blood Vessels 14, 189-192 (1977)
38. COOKE, P.:
A filamentous cytoskeleton in vertebrate smooth muscle fibres.
J. Cell Biol. 68, 539-556 (1976)
39. Mc CULLAGH, K.A., G. BALIAN:
Collagen characterization and cell transformation in human atherosclerosis.
Nature Lond. 258, 73-75 (1975)
40. DAHLÖF, C., B. LJUNG, B. ABLAD:
Pre- and postjunctional beta-adrenoceptor mediated effects on transmitter released and effector response in the isolated rat portal vein.
Acta Physiol. Scand. 108, 39-47 (1980)

41. DEETJEN, P.:
Die Wirkungsweise diuretischer Substanzen in Abhängigkeit von ihrer renalen Behandlung. In: Diuretika / 1. Diuretika-Symposium Düsseldorf 1979. Hrsg. von F. Krück, A. Schrey, Berlin, Heidelberg, New York: Springer (1980)
42. DETH, R., C. van BREEMEN:
Relative contributions of Ca^{++} -Influx and cellular Ca^{++} -release during drug-induced activation of the rabbit Aorta. Pflügers Arch. 384, 13-22 (1974)
43. DEVINE, C.E., F.O. SIMPSON, W.S. BERTRAUD:
Surface features of smooth muscle cells from the mesenteric artery and vas deferens. J. Cell. Sci. 8, 427-443 (1971)
44. DEVINE, C.E., A.P. SOMLYO:
Thick filaments in vascular smooth muscle. J. Cell. Biol. 49, 636-649 (1971)
45. DEVINE, C.E., A.V. SOMLYO, A.P. SOMLYO:
Sarcoplasmatic reticulum and excitation-contraction coupling in mammalian smooth muscle. J. Cell. Biol. 52, 690-718 (1972)
46. DEVINE, C.E.:
Vascular smooth muscle morphology and ultra-structure. In: Microcirculation, Vol. II, pp. 3-39, ed. by G. Kaley and B.M. Altura. University Park Press: Baltimore (1978)
47. DISTLER, A., Th. PHILIPP:
Wirkung verschiedener Diuretika auf Elektrolytgehalt und Noradrenalin-Reagibilität von Rattenaorten. In: Natrium und Hypertonie. Hrsg.v.K.D. Bock und A.Schrey, Wolf Verlag, München (1981)
48. DUNSTONE, J.R.:
Ion-exchange reactions between acid mucopolysaccharides and various cations. Biochem. J. 85, 336-351 (1962)
49. EDGARIAN, H., B.M. BURTON:
Ethanol and contraction of venous smooth muscle. Anaesthesiology 44, No. 4, 311-317 (1976)
50. ERNST, M.:
Die intrazellulär gemessene elektrische Spontanaktivität der isolierten Vena Portae des Meerschweinchens: Effekte von Inkubationsbedingungen und einigen mit den Calciumionen interferierenden Pharmaka. Vet. Med. Diss., München (1982)

51. FINCH, L.:
An increased reactivity in hypertensive rats unaffected by prolonged antihypertensive therapy.
Br. J. Pharmac. 54, 437-443 (1975)
52. FINCH, L., G. HAEUSLER:
Vascular resistance and reactivity in hypertensive rats.
Blood Vessels 11, 145-158 (1974)
53. FLECKENSTEIN, A.:
Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle.
Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 17, 149-166 (1977)
54. FLECKENSTEIN, A.:
Bremsen Calciumantagonisten die Arterienverkalkung?
Medical Tribune 47, 17 (1982)
55. FLECKENSTEIN, A. et al.:
Calciumantagonisten zur Behandlung der Angina pectoris, Hypertonie und Arrhythmie. In: 1. Dilzem-Symposium.
Hrsg. v. F. Bender, K. Greeff (1981)
56. FOLKOW, B., M. HALLBACK, J.N. JONES, M. SUTTER:
Dependence on external calcium for the noradrenaline contractility of the resistance vessels in SH and renal hypertensive rats, as compared with normotensive controls.
Acta Physiol. Scand. 101, 84-97 (1977)
57. FOLKOW, B., M. HALLBACK, Y. LUNDGREEN, R. SIVERTSSON, L. WEISS:
Importance of adaptive changes in vascular design for establishment of primary hypertension, studied in man and in SHR.
Hypertension 22 / 23, Suppl. I (1973)
58. FOLKOW, B., M. HALLBACK, Y. LUNDGREEN, L. WEISS, J. ALBRECHT, S. JULIUS:
Analysis of design and reactivity of series coupled sections in SHR.
Acta Phys. Scand. 90, 654-656 (1974)
59. FOWLER, S., H. WOLINSKY:
Lysosomes in vascular smooth muscle cells. In: Handbook of Physiology. Vascular Smooth Muscle 2 II pp. 133-160, ed. by D.F. Bohr, A.P. Somlyo, H.F. Sparks.
American Physiology Society: Bethesda (1980)
60. FRIEDMAN, S.M., C.L. FRIEDMAN:
Cell permeability, sodium transport and hypertensive process in the rat.
Circ. Res. 39, 433-441 (1976)

61. GABELLA, G.:
Fine structure of smooth muscle.
Phil. Trans. R. Soc. B265, 7-16 (1973)
62. GABELLA, G.:
A quantitative morphological study of smooth muscle
cells of the guinea-pig taenia coli.
Cell Tiss. Res. 170, 161-186 (1976b)
63. GABELLA, G.:
Arrangement of smooth muscle cells and intramuscular
septa in the taenia coli.
Cell. Tiss. Res. 184, 195-212 (1977)
64. GABELLA, G.:
Structure of smooth muscles. In: Smooth Muscle - an
Assessment of Current Knowledge, ed. by E. Bülbring,
A.F. Brading, A.W. Jones and T. Tomita, by E. Arnold
Ltd., London (1982)
65. GAIRARD, A., A. BERTHELOT, R. SCHLEIFFER, F. PERNOT:
Parathyroidectomy significantly decreases hyperten-
sion in spontaneously hypertensive and deoxycortico-
sterone plus saline treated rats.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 60 (1982)
66. GARFIELD, R.E., A.P. SOMLYO:
Ultrastructural basis for vascular smooth muscle reactiv-
ity. In: Factors Influencing Vascular Reactivity, pp.1-25,
ed. by O. Carrier and S. Shibata. Igaku-Shoin, Tokyo (1977a)
67. Mc GIFF, J.C., QUILLEY, C.P.:
The rat with spontaneous genetic hypertension is not a
suitable model of human essential hypertension.
Circ. Res. 48, 4 (1981)
68. GODFRAIND, T., A. KABA:
The role of calcium in the action of drugs on vascular
smooth muscle. Reprinted from Archives internationales de
Pharmacodynamie et de Thérapie, Supplementum to Vol.196,
35-49 (April 1972)
69. GOLENHOFEN, K.:
Die myogene Basis der glattemuskulären Motorik.
Klin. Wochenschr. 56, 211-224 (1978)
70. GOLENHOFEN, K., N. HERMSTEIN:
Differentiation of calcium activation mechanisms in vas-
cular smooth muscle by selective suppression with vera-
pamil and D 600.
Blood Vessels 12, 21-37 (1975)

71. GOLENHOFEN, K., D. v. LOH:
Temperatureinflüsse auf die Spontanaktivität der isolierten *Taenia coli* vom Meerschweinchen.
Pflügers Arch. 318, 35-50 (1970)
72. GOLENHOFEN, K., D. v. LOH:
Intrazelluläre Potentialmessungen zur normalen Spontanaktivität der isolierten Portalvene des Meerschweinchens.
Pflügers Arch. 319, 82-100 (1970)
73. GOMES, C., G. TROLIN:
Circulatory effects of decerebration in the unanesthetized SHR.
Acta Physiol. Scand. 108, 201-203 (1980)
74. GREENBERG, S.:
Evidence for enhanced venous smooth muscle turnover of prostaglandin-like substance in portal veins from SHR.
Prostaglandins 11, 163-193 (1976)
75. GREENBERG, S., D.F. BOHR:
Venous smooth muscle in hypertension.
Circ. Res. 36/37, Suppl. I, I-208-215 (1975)
76. GROBECKER, H., J.M. SAQUEDRA, V.K. WEISE:
Biosynthetic enzyme activities and catecholamines in adrenal glands of genetic and experimental hypertensive rats.
Circ. Res. 50, 5 (1982)
77. Mc GUFFEE, C.J., R.M. BAGBY:
Ultrastructure, calcium accumulation and contractile response in smooth muscle.
Am. J. Physiol. 230, 1217-1224 (1976)
78. HADDY, F.:
Potassium and blood vessels.
Life Science 16, 1489-1498 (1975)
79. HADDY, F., M. PAMNANI, D. CLOUGH:
The sodium potassium pump in volume expanded hypertension.
Clin. Exp. Hypertension 1, 295-336 (1978)
80. HALLBACK, M., Y. LUNDGREN, L. WEISS:
Reactivity to noradrenaline of aortic strips and portal veins from spontaneously hypertensive and normotensive rats.
Acta Physiol. Scand. 81, 176-181 (1971)

81. HARALDSSON, B., H. NILSSON, B. FOLKOW:
Structurally reduced distensibility of cardiovascular low-pressure compartments in primary hypertension, as studied in SHR.
Acta Phys. Scand. 112, 473-480 (1981)
82. HATT, P.:
Electron microscopic study of arterial lesions in experimental hypertension. In: Hypertension 1972, pp. 196-212, ed. by J. Genert and E. Koiw. Springer Verlag: Berlin, Heidelberg (1972)
83. HEAD, R.J., J. HEMPSTEN, B.A. BERKOWIT:
Katecholamines in the vasculature of the rat and rabbit. Blood Vessels 19, 3, 135-147 (1982)
84. HELLSTRAND, P.:
Oxygen Consumption and lactate production of the rat portal vein in relation to its contractile activity. Acta Phys. Scand. 100, 91-106 (1977)
85. HELLSTRAND, P., B. JOHANSSON:
Analysis of the length response to a force step in smooth muscle from rabbit urinary bladder. Acta Physiol. Scand. 106, 221-238 (1979)
86. HELLSTRAND, P., B. JOHANSSON, A. RINGBERG:
Influence of extracellular calcium on isometric force and velocity of shortening in depolarized venous smooth muscle. Acta Physiol. Scand. 84, 528-537 (1972)
87. HERMSMEYER, K.:
Electrogenesis of increased norepinephrine sensitivity of arterial vascular muscle in hypertension. Circ. Res. 38, 362-367 (1976a)
88. HERMSMEYER, K., P.W. ABEL, A.J. TRAPANI:
Norepinephrine sensitivity and membrane potentials of caudal arterial muscle in DOCA-Salt, Dahl and SHR hypertension in the rat. Hypertension 4, 3 (1982)
89. HSU, C.H., J.M. SLAVICIK:
The effect of renal perfusion pressure on renal vascular resistance in the SHR. Pflügers Arch. 393, 340-343 (1982)
90. IWATSUKI, K., G.J. CARDINALE, S. SPECTOR, S. UDENFRIEND:
Effect of guanethidine on collagen biosynthesis in blood vessels of hypertensive rats. Arch. Int. Pharmacodyn. 240, 278-284 (1979)

91. JOHANSSON, B.:
Vascular smooth muscle: Biophysics. In: Microcirculation, ed. by B.M. Altura, G. Kaley, Baltimore, University Park Press (1975)
92. JOHANSSON, B.:
Structural and functional changes in rat portal veins after experimental portal hypertension.
Acta Physiol. Scand. 98, 381-383 (1976)
93. JOHANSSON, B., P. HELLSTRAND:
Isometric and isotonic relaxation in venous smooth muscle.
Acta Physiol. Scand. 93, 167-174 (1975)
94. JOHANSSON, B., B. LJUNG:
Spread of excitation in the smooth muscle of the rat portal vein.
Acta Physiol. Scand. 70, 312-322 (1967)
95. JOHANSSON, B., S. MELLANDER:
Static and dynamic components in the vascular myogenic response to passive changes in length as revealed by electrical and mechanical recordings from the rat portal vein.
Circ. Res. 36, 76-83 (1975)
96. JOHANSSON, B., A.P. SOMLYO:
Electrophysiology and excitation-contraction coupling. In: American Handbook of Physiology, ed. by Amer. Physiol. Soc., Washington D.C., 301-323 (1968)
97. JOHANSSON, B., A.P. SOMLYO:
Electrophysiology and excitation-contraction coupling. In: Handbook of Physiology. Section on Circulation, ed. by D.F. Bohr, A.P. Somlyo, H.V. Sparks, Baltimore, Amer. Physiol. Soc. (1980)
98. JONES, A.W.:
Altered ion transport in vascular smooth muscle from SHR. Circ. Res. 33, 563-572 (1973)
99. JONES, A.W.:
Altered ion transport in large and small arteries from SHR and the influence of Calcium.
Circ. Res. 34/35, Suppl. I, 117-121 (1974a)
100. JONES, A.W.:
Reactivity of ion fluxes in rat aorta during hypertension and circulatory control.
Fed. Proc. 33, 133-137 (1974b)

101. JONES, A.W.:
Functional changes in vascular smooth muscle associated with experimental hypertension. In: Vascular Neuroeffector Mechanism, pp. 182-189, ed. by J.A. Bevan, S. Kar-ger, Basel 1976a)
102. JONES, A.W.:
Contents and fluxes of electrolytes. In: Handbook of Physiology: The Cardiovascular System II. Vascular Smooth Muscle, pp. 253-299, ed. by D.F. Bohr, A.P. Somlyo, H.V. Sparks. Amer. Physiol. Soc., Bethesda (1980)
103. JONES, A.W.:
Vascular smooth muscle and alterations during hypertension. In: Smooth Muscle - an Assessment of Current Knowledge, ed. by E. Bülbring, A.F. Brading, A.W. Jones and T. Tomita, by E. Arnold Ltd., London (1982)
104. JONES, A.W., L.A. MILLER:
Ion transport in tonic and phasic vascular smooth muscle and changes during deoxycorticosterone hypertension. Blood Vessels 15, 83-92 (1978)
105. JONSSON, O.:
Extracellular osmolarity and vascular smooth muscle activity. Acta Physiol. Scand. 81, Suppl. 359, 1-48 (1970)
106. JORIS, J., G. MAJNO:
Cellular breakdown within the arterial wall. An ultrastructural study of the coronary artery in young and aging rats. Virchows Arch. A. Path. Anat. Histol. 364, 111-127 (1974)
107. JURUKOWA, Z., P. HADJISKY, J. RENAI, L. SCEBAT:
Aortic smooth muscle cells reaction in rat spontaneous hypertension. Pathol. Eur. 11, 105-115 (1976)
108. MCKINLEY, M.J., J.S. MCKENZIE, J.R. BLAIR-WEST:
Effects of maintained osmolarity changes on rat portal vein spontaneous contractions. Amer. J. Physiol. 226, 718-723 (1974)
109. KLIENE, R.L., P.J. STUART, P.F.:
Effect of renal denervation on arterial pressure and renal norepinephrine concentration in WKY and SHR. Can. J. Physiol. Pharmacol. 58 (1980)
110. KÖLLING, K.:
Die Bedeutung der Na-Ca-Interaktionen für die Spontanaktivität der isolierten Taenia coli des Meerschweinchens bei kritischer Betrachtung der extrazellulären und intrazellulären Ableittechnik.
Habilitationsschrift, LMU München 1983

111. KÖLLING, K., M. ERNST, J. RIEMER:
Der Effekt von Nifedipin auf die spontane mechanische
und elektrische Aktivität der isolierten Portalvene des
Meerschweinchens.
Pflügers Arch. 391, R 37 (1981)
112. KÖLLING, K., K.-H. ZINNHOBLE, J. RIEMER:
The effect of local anaesthetics on the spontaneous sti-
mulus-evoked mechanical activity of the isolated guinea-
pig portal vein.
Pflügers Arch. 379, R 33 (1979)
113. KUBO, T.:
Increased pressor responses to pressor agents in SHR.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 57 (1979)
114. KURIYAMA, H.:
Excitation-contraction coupling in various visceral
smooth muscles. In: Smooth Muscle - an Assessment of
Current Knowledge, ed. by E. Bülbiring, A.F. Brading,
A.W. Jones and T. Tomita, by E. Arnold Ltd., London (1982)
115. KURIYAMA, H., K. OHSHIMA, Y. SAKAMATO:
The membrane properties of the smooth muscle of the gui-
nea-pig portal vein in isotonic and hypertonic solution.
J. Physiol. (London) 217, 179-199 (1971)
116. KWAN, C.Y., L. BELBECK, E.E. DANIEL:
Abnormal biochemistry of vascular smooth muscle plasma
membrane as an important factor in the initiation and
maintenance of hypertension in rats.
Blood Vessels 16, 259-268 (1979)
117. KWAN, C.Y., E.E. DANIEL:
Calcium transport by plasma membrane vesicles isolated
from vascular smooth muscle of normal and hypertensive rats.
In: Vasodilatation, ed. by P.M. Vanhoutte and J. Jensen,
Raven Press, New York (1981)
118. KWAN, C.Y., R.M.K.W. LEE, E.E. DANIEL:
Isolation of plasma membranes from rat mesenteric veins:
A comparison of their physical and biochemical proper-
ties with arterial membranes.
Blood Vessels 18, 171-186 (1981)
119. LANG, St., M.P. BLAUSTEIN:
The role of the sodium pump in the control of vascular
tone in the rat.
Circ. Res. 46, No.4 (1980)
120. LAIS, L.T., M.J. BROCLY:
Vasoconstrictor hyperresponsiveness and early pathogenic
mechanism in the SHR.
Eur. J. of Pharmacology 47, 177-189 (1978)

121. LJUNG, B., B. JANDHYALA, A. KJELLSTEDT:
Angiotensin I converting enzymactivity in portal vein
studied in normotensive rats and in models of primary
and secondary hypertension.
Acta Physiol. Scand. 111, 409-416 (1981)
122. LLAURADO, J.G., J.A. MADDEN:
Sodium kinetics in aorta of spontaneously hypertensive rats.
J. Appl. Physiol. 39, 868-872 (1975)
123. LUNDIN, S.A., B. FOLKOW, RIPPE:
Central blood volume in SHR and Wistar-Kyoto normoten-
sive rats.
Acta Physiol. Scand. 112, 257-262 (1981)
124. MAKITA, T., S. KIWAKI:
Connection of microtubules, caveoli, mitochondria, and sar-
coplasmatic reticulum in the taenia coli of guinea-pigs.
Arch. Histol. Jap. 41, 167-176 (1978)
125. MAYER, C.J., C. van BREEMEN, R. CASTEELS:
The action of lanthanum and D 600 on the calcium exchange
in the smooth muscle cells of the guinea-pig taenia coli.
Pflügers Arch. 337, 333-350 (1972)
126. MORRIS, M.:
Neurohypophyseal response to dehydration in the SHR.
Hypertension 4, 1 (1982)
127. MULVANY, M.J., W. HALPERN:
Mechanical properties of vascular smooth muscle cells in situ.
Nature Lond. 260, 617-619 (1976)
128. MULVANY, M.J., W. HALPERN:
Contractile properties of small arterial resistance ves-
sels in SHR and normotensive rats.
Circ. Res. 41, 19-26 (1977)
129. MULVANY, M.J., P.K. HANSEN, Ch. AALKJAER:
Direct evidence that the greater contractility of re-
sistance vessels in SHR is associated with a narrowed
lumen, a thickened media and an increased number of
smooth muscle cell layers.
Circ. Res. 43, No.6 (1978)
130. MULVANY, M.J., B. LJUNG, M. STOLZE, A. KJELSTEDT:
Contractile and morphological properties of the portal
vein in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats.
Blood Vessels 17, 202-215 (1980)

131. MULVANY, M.J., N. NYBORG:
An increased calcium sensitivity of mesenteric resistance vessels in young and adult SHR.
Br. J. Pharmac. 71, 585-596 (1980)
132. MULVANY, M.J., D.M. WARSHAW:
The anatomical location of series elastic component in rat vascular smooth muscle.
J. Physiol. 314, 321-330 (1-81)
133. MURPHY, R.A.
Contractile systems function in mammalian smooth muscle.
Blood Vessels 13, 1-23 (1976)
134. MURPHY, R.A., J.T. HERLIHY, J. MEGERMAN:
Force-generating capacity and contractile protein content of arterial smooth muscle.
J. gen. Physiol. 64, 691-705 (1974)
135. NARUSE, K., T. INAGA, M.R. CELIO,
Y. TAKU:
Immunohistochemical evidence that angiotensin I and II are formed by intracellular mechanism in juxtaglomerular cells.
Hypertension Suppl. II, 4, 3 (1982)
136. NAYLER, W.G., P. POOLE-WILSON:
Calcium antagonists: Definition and mode of action.
Basic Res. Cardiol. 76, 1-15 (1981)
137. NGHIEM, C., V.C. SWANY, D.J. TORGGLE:
Inhibition by Methoxyverapamil of the responses of smooth muscle from spontaneously hypertensive and normotensive rats.
Blood Vessels 19, 177-185 (1982)
138. NILSSON, H., B. FOLKOW:
Structurally reduced compliance of the venous capacitance vessels in SHR.
Acta Physiol. Scand. 110, 215-217 (1980)
139. NISHIYAMA, K., A. NISHIYAMA, M.A. PFEFFER, E.D. FROHLICH:
Systemic and regional blood flow distribution in normotensive and spontaneously hypertensive young rats. Subjected to lifetime beta-adrenergic receptor blockade.
Blood Vessels 15, 333-347 (1978)
140. NORDBERG, C., B. JOHANSSON:
The ratio between thickness of media and internal radius in cerebral, mesenteric and renal arterial vessels in SHR.
Clin. Science 57, 27s-29s (1979)

141. OOSHIMA, A., G.C. FULLER, G.S. CARDINALE, S. SPECTOR, S. UDENFRIEND:
Increased collagen synthesis in blood vessel of hypertensive rats and its reversal by antihypertensive agents.
Proc. nat. Acad. Sci., U.S.A. 71, 3019-3023 (1974)
142. PALATY, V., B. GUSTAFSON, S.M. FRIEDMAN:
Sodium binding in the arterial wall.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 47, 763-770 (1969)
143. PANG, C.C.Y., M.C. SUTTER:
Hydralazine prevents changes in the contractile response of aortic but not portal vein strips in hypertensive rats.
Blood Vessels 17, 293-301 (1980)
144. PANG, C.C.Y., M.C. SUTTER:
Differential effects of D600 on contractile response of aorta and portal vein from SHR.
Blood Vessels 18, 120-127 (1981)
145. PEASE, D.C., S. MOLINARI:
Electron microscopy of elastic arteries, pial vessels of the cat and monkey.
J. Ultrastruct. Res. 3, 447-468 (1960)
146. PEGRAM, B.L., B.LJUNG:
Neuroeffector function of isolated portal veins from SH and Wistar-Kyoto Rats: Dependence on external calcium concentration.
Blood Vessels 18, 89-99 (1981)
147. PETTINGER, W.A., A. SANCHEZ, J. SAAVEDRA, J. HAYWOOD, T. GANDLER, T. RODES:
Altered renal α_2 -adrenergic receptor regulation in genetically hypertensive rats.
Hypertension, Suppl. II, 4, 3 (1982)
148. PRESSER, C.L., G. BURNSTOCK, J. KAHN:
Conduction in smooth muscle: comparative structural properties.
Am. J. Physiol. 199, 545-552 (1960)
149. PUSZKIN, S., E. RUBIN:
Adenosine-diphosphate-effect on contractility of human muscle actomyosin: Inhibition by ethanol and acetaldehyde.
Science 188, 1319-1320 (1975)
150. RAND, M.J., H. MAJEWSKI, M.W. McCULLOCH, D.F. STORY:
An adrenaline-mediated positive feedback loop in sympathetic transmission and its possible role in hypertension.
Proc. 7th Int. Congr. Pharmacol. Satellite Symp. 'Pre-synaptic Receptors', Paris 1978. Ed.: Langer, Starke, Dubrocovich, pp. 263-269 (1978)

151. REUTER, H., M.P. BLAUSTEIN, G. HAEUSLER:
Na-Ca-exchange and tension development in arterial smooth muscle.
Phil. Trans. Roy. Soc. London Ser. B, Biol. Sci. 265, 87-94 (1973)
152. RICKSTEN, S.E., T. YAO, G.F. DIBONA, P. THOREN:
Renal nerve activity and exaggerated natriuresis in conscious SHR.
Acta Physiol. Scand. 112, 2, 161-167 (1981)
153. RICKSTEN, S.E., T. YAO, P. THOREN:
Peripheral and central vascular compliances in conscious normotensive and spontaneously hypertensive rats.
Acta Physiol. Scand. 112, 169-177 (1981)
154. RIEMER, J.:
Die Bedeutung der Calcium-Ionen für den Schrittmacher der myogenen Spontanaktivität der Taenia coli vom Meerschweinchen.
Habilitationsschrift LMU München (1974)
155. RIEMER, J., F. DÖRFLER, C.-J. MAYER, G. ULBRECHT:
Calcium-antagonistic effects on the spontaneous activity of guinea-pig taenia coli.
Pflügers Arch. 351, 241-258 (1974)
156. RIEMER, J., C.-J. MAYER, G. ULBRECHT:
Determination of membrane potential in smooth muscle cells using microelectrodes with reduced tip potential.
Pflügers Arch. 349, 267-275 (1974)
157. RORIVE, G., P. BOVY:
Ionic composition of the arterial wall and experimental hypertension. In: The Arterial Hypertensive Disease, pp. 109-125, ed. by G. Rorive and H. van Cauwenberge.
Masson: Paris (1976)
158. ROSS, R.:
The smooth muscle cell. II. Growth of smooth muscle in culture and formation of elastic fibres.
J. Cell Biol. 50, 172-186 (1971)
159. SCHMIDT, E., U. PEIPER:
Einfluß der Vordehnung auf die Dynamik der glatten Gefäßmuskulatur.
Pflügers Arch. 333, 314-325 (1972)
160. SCHWARZ, H.:
Die mechanische Spontanaktivität der isolierten Vena portae des Meerschweinchen: Effekte von Inkubationsbedingungen und einigen mit den Calciumionen interferierenden Pharmaka.
Vet. Med. Diss., München (1982)

161. SEEMAN, P.:
The membrane actions of anesthetics and tranquilizers.
Pharmacol. Rev. 24 (4), 583-655 (1972)
162. SEN, S.:
Cardiac hypertrophy and its reversal by antihypertonic
drugs in SHR.
Clin. Exp. Physiol. Pharmacol. Suppl. III, 173-177 (1976)
163. SHIBATA, S., M. KUCHII, T. TANIGUCHI:
Calcium flux and binding in the aortic smooth muscle
from the spontaneously hypertensive rat.
Blood Vessels 12, 279-289 (1975)
164. SHIBATA, S., K. KURAHASHI, M. KUCHII:
A possible etiology of contractility impairment of vas-
cular smooth muscle from SHR.
J. Pharmac. exp. Ther. 185, 406-417 (1973)
165. SIGURDSSON, S.B., B. JOHANSSON:
Quantitative aspects of electrical and mechanical re-
sponses to anisomolar solutions in the smooth muscle
of the rat portal vein.
Acta Physiol. Scand. 111, 121-127 (1981)
166. SIGURDSSON, B.S., B. JOHANSSON, S. MELLANDER:
Rate-dependent myogenic response of vascular smooth
muscle during imposed changes in length and force.
Acta Physiol. Scand. 99, 183-189 (1977)
167. SIGURDSSON, B.S., B. UVELIUS, B. JOHANSSON:
Relative contribution of superficially bound and extra-
cellular calcium to activation of contraction in isola-
ted rat portal vein.
Acta Physiol. Scand. 95, 263-269 (1975)
168. SINGER, H.A., M.J. PEACH:
Calcium and endothelial mediated vascular smooth muscle
relaxation in rabbit aorta.
Hypertension Suppl. II, 4, 3 (1982)
169. SJÖBERG, B., B.A. WAHLSTRÖM:
The effect of ATP and related compounds on spontaneous
mechanical activity in the rat portal vein.
Acta Phys. Scand. 94, 46-53 (1975)
170. SJÖQUIVIST, A., B. LJUNG:
Vibrations cause electro-mechanical uncoupling in the
spontaneously active longitudinal muscle of the rat
portal vein.
Acta Physiol. Scand. 109, C2 (1980)

171. SOMLYO, A.P.:
Cell organelles involved in relaxation. In: Mechanisms of Vasodilatation, ed. by P.M. Vanhoutte, Basel, S. Karger (1980)
172. SOMLYO, A.V., F.T. ASHTON, L.F. LEMANSKI, J. VALLIERES, A.P. SOMLYO:
Filament organization and dense bodies in vertebrate smooth muscle. In: The Biochemistry of Smooth Muscle, pp. 445-471, ed. by N.L. Stephens. University Park Press: Baltimore, Md. (1977)
173. SOMLYO, A.P., C.E. DEVINE, A.V. SOMLYO, S.R. NORTH:
Sarcoplasmatic reticulum and the temperature-dependent contraction of smooth muscle in calcium-free solutions. J. Cell Biol. 51, 722-741 (1971)
174. SOMLYO, A.P., C.E. DEVINE, A.V. SOMLYO, R.V. RICE:
Filament organization in vertebrate smooth muscle. Phil. Trans, R.Soc. B 265, 223-229 (1973)
175. SOMLYO, A.P., R.E. GARFIELD, S. CHACKO, A.V. SOMLYO:
Golgi organelles response to the antibiotic X 537 A. J. Cell Biol. 66, 425-443 (1975)
176. SOMLYO, A.V., A.P. SOMLYO:
Electromechanical and pharmacomechanical coupling in vascular smooth muscle. J. Pharmacol. Exp. Ther. 159, 129-145 (1968)
177. SOMLYO, A.P., A.V. SOMLYO:
Vascular smooth muscle I. Normal structure, pathology, biochemistry and biophysics. Pharmacological Reviews 20, 197-272 (1968)
178. SOMLYO, A.P., A.V. SOMLYO, F.T. ASHTON, J. VALLIERES:
Vertebrate Smooth Muscle: Ultrastructure and function. Cold Spring Harbor Conference on Cell Proliferation, Vol. 3, Cell Motility, pp. 165-183, ed. by R. Goldman, T. Pollard and J. Rosenbaum (1976)
179. SOMLYO, A.P., A.V. SOMLYO, C.E. DEVINE, P.D. PETERS, T.A. HALL:
Electron microscopy and electron probe analysis of mitochondrial cation accumulation in smooth muscle. J. Cell Biol. 61, 723-742 (1974)
180. SOMLYO, A.P., A.V. SOMLYO, H. SHUMAN, B. SLOANE, A. SCARPA:
Electron probe analysis of calcium compartments in cryo sections of smooth and striated muscles. Ann. N.Y. Acad. Sci. 307, 523-544 (1978)

181. SPARKS, H.V. Jr.:
Effect of quick stretch on isolated vascular smooth muscles.
Circ. Res. 15, Suppl. 1, 254-260 (1964)
182. STRUBELT, O., E. PRAEL:
Pharmakodynamische Wirkungen auf die Kontraktionsfrequenz der isolierten Rattenpfortader.
Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérapie 198, 2 (1972)
183. SUTTER, M.C., B. LJUNG:
Contractility, muscle mass and agonist sensitivity of isolated portal veins from normo- and hypertensive rats.
Acta Physiol. Scand. 99, 484-495 (1977)
184. TOMITA, T.:
Electrical properties of mammalian smooth muscle. In:
Smooth Muscle, ed. by E. Bülbring et al., Edward Arnold
(Publishers) Ltd., London, 197-243 (1970)
185. TRINNER, L.:
Cyclic adenosine monophosphate and vascular reactivity in SHR. In: Biochemical Pharmacology 24, 745-746,
Pergamon Press (1975)
186. TODD, M.E., S.M. FRIEDMAN:
The ultrastructure of peripheral arteries during the development of DOCA hypertension in the rat.
Z. Zellforsch. mikrosk. Anat. 128, 538-554 (1972)
187. TRIPPADO, N.C., E.D. FRÖHLICH:
Similarities of genetic (spontaneous) hypertension. In: Man and Rat.
Circ. Res. 48, Nr.3 (1981)
188. UVELIUS, B., A. ARNER, B. JOHANSSON:
Structural and mechanical alterations in hypertrophic venous smooth muscle.
Acta Physiol. Scand. 112/I, 463-471 (1981)
189. VANHOUTTE, P.M.:
Calcium-entry blockers and vascular smooth muscle in coronary artery disease.
Circulation 65, Suppl. I (1982)
190. WAHLSTRÖM, B.A.:
Ionic fluxes in the rat portal vein and the applicability of the Goldman equation in predicting the membrane potential from flux data.
Acta Physiol. Scand. 89, 436-448 (1973)

191. WARDENER de, H.E., G.A. MacGREGOR:
Dahl's hypothesis that a saluretic substance may be responsible for sustained rise in arterial pressure: its possible role in essential hypertension.
Kidney Int. 18, 1-9 (1980)
192. WARSHAW, D.M., M.J. MULVANY, W. HALPERN:
Mechanical and morphological properties of arterial resistance vessels in young and old spontaneously hypertensive rats.
Circ. Res. 45, No.2 (1979)
193. WARSHAW, D.M., D.T. ROOD, W. HALPERN:
Effects of antihypertensive drug therapy on the morphology and mechanics of resistance arteries from SHR.
Blood Vessels 17, 257-270 (1980)
194. WEBB, R.C., D.F. BOHR:
Potassium-induced relaxation as an indicator of $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPase activity in vascular smooth muscle.
Blood Vessels 15, 198-207 (1978)
195. WEBB, R.C., P.M. VANHOUTTE:
Cocaine and contractile responses of vascular smooth muscle from SHR.
Arch. Int. Pharmacodyn. 253, 241-256 (1981)
196. WEBB, R.C., P.M. VANHOUTTE, M.D. BOHR:
Adrenergic neurotransmission in vascular smooth muscle from SHR.
Hypertension 3, 1 (1981)
197. WEI, J.W., R.A. JANIS, E.E. DANIEL:
Studies on subcellular fractions from mesenteric arteries of spontaneously hypertensive rats: alterations in both calcium uptake and enzyme activation.
Blood Vessels 13, 293-308 (1976a)
198. WEI, J.-W., R.A. JANIS, E.E. DANIEL:
Alterations in calcium transport and binding by the plasma membrane of mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats.
Blood Vessels 14, 55-64 (1977)
199. WEISS, G.B.:
Calcium and excitation-contraction coupling in vascular smooth muscles.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 60 (1982)
200. WEISS, P.:
Submikroskopische Charakteristika und Reaktionsformen der glatten Muskelzelle unter besonderer Berücksichtigung der Gefäßwandmuskelzelle.
Z. mikroskop.-anat. Forsch. 78, 305-320 (1968)

201. WESTFALL:
Supersensitivity of smooth muscle. In: Smooth Muscle - An Assessment of Current Knowledge, ed. by E. Bülbring, A.F. Brading, A.W. Jones and T. Tomita, by E. Arnold Ltd., London (1982)
202. WHALL, W.C., M.M. MYERS, W. HALPERN:
Norepinephrine sensitivity tension development and neuronal uptake in resistance arteries from SHR and normotensive rats.
Blood Vessels 17, 1-15 (1980)
203. WILLIS, L.R.:
Arterial pressure and exaggerated natriuresis in SHR.
Hypertension 3, 3 (1981)
204. WOLINSKY, H.:
Response of the rat aortic media to hypertension.
Circ. Res. 26, 507-522 (1970)
205. WRIGHT, G.L., M.A. TORAASON:
The concentrations of ionic and total calcium in plasma of the spontaneous hypertensive rat.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 58, 1494-1498 (1980)
206. ZELIS, R.:
Calciumantagonisten zur Behandlung der Angina pectoris, Hypertonie und Arrhythmie. In: 1. Dilzem-Symposium. Ed. by F. Bender, K. Greeff (1981)
207. ZINNHOBLER, K.-H.:
Der Einfluß der Lokalanästhetika und der extrazellulären Calcium-Konzentration auf die Kontraktilität der V. portae.
Medizinische Dissertation, München (1981)

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. K. Kölling für die Anregung zu dieser Arbeit und für die jederzeit gewährte großzügige Unterstützung bei deren Durchführung.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. M. Merkschlager und Herrn Prof. Dr. J. Riemer für die Durchsicht der Arbeit und die wohlwollende Beratung.

Dem Physiologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München (Vorstand: Prof. Dr. G. ten Bruggencate) danke ich für die technische Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 25. September 1953 wurde ich, Johannes Reisinger, als Sohn des Postbeamten Johann Reisinger und seiner Ehefrau Maria, geb. Lehner, in Straubing geboren.

Nach 5jähriger Volksschulzeit besuchte ich von 1965 - 1973 das Ludwigsgymnasium in Straubing mit Erlangung der allgemeinen Hochschulreife.

In den Jahren 1973 - 1976 studierte ich Sport an der Universität Frankfurt.

Im Wintersemester 1976/77 nahm ich das Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München auf. Nach Abschluß des Staatsexamens im September 1981 wurde mir im November 1981 die Approbation als Tierarzt erteilt.

Im Herbst 1981 begann ich mit den Untersuchungen zu der vorliegenden Dissertation.

